

**Bildung und Eigenschaften
halogener
2-Acylamino-indone-(1)**

von

Hans-Joachim Peter

aus Coburg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548806_0050

BILDUNG UND EIGENSCHAFTEN
HALOGENIERTER 2-ACYLAMINO-INDONE-(1)

der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Hans-Joachim Peter
aus Coburg



Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 1959

Dekan: Universitätsprofessor Dr. R. Fleischmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. R. Pfleger

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Prof. Dr. R. Pfleger,
danke ich für die Themastellung,
für wertvolle Ratschläge,
sowie für die Unterstützung,
die ich stets bei ihm fand.

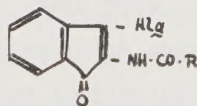
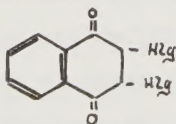
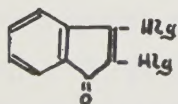
Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Umwandlung von 4-Benzal-oxazolonen-(5) in Indone-(1)	4
3. Stellungsspezifischer Einfluß kernständigen Halogens in α -Dibromacetamino- β -bromzimtsäuren auf die Kondensierbarkeit zu Indonen	5
4. Wirkungsgrenzen kernständigen Halogens auf die Kondensierbarkeit von α -Acetaminozimtsäuren zu Indonen und Einfluß kernständigen Halogens auf die Halogenierung der Methylgruppe entsprechender Azlactone....	8
5. Versuche zur Darstellung der α -Trichloracetaminozimtsäure	11
6. Ersatz 3-ständigen Halogens in 2-Acylamino-3-bromindonen-(1) durch Wasserstoff unter Erhaltung der Doppelbindung	14
7. Umsetzungen halogenierter 2-Acetaminoindone-(1) mit Aminen	18
8. Einfluß von Halogen auf die Färbung von halogenierten 2-Acetamino-indonen-(1)	21
9. Fungistatische Testergebnisse	27
10. Experimenteller Teil	29
11. Zusammenfassung	67
12. Literaturzusammenstellung	70
13. Lebenslauf	71

Einleitung

Hydrozimtsäure läßt sich mit Friedel-Crafts-Katalysatoren zum Hydrindon kondensieren¹⁾, während Zimtsäure einen derartigen Ringschluß nicht gibt²⁾. Ersetzt man aber die beiden Wasserstoffatome an der Doppelbindung der Zimtsäure durch Halogen, so erreicht man die Indonbildung bereits durch gelindes Erwärmen in Schwefelsäure³⁾. Auch die β -Halogenzimtsäuren sind, wenn auch wesentlich schwieriger als die α, β -Dihalogenzimtsäuren, zu dieser Kondensation befähigt⁴⁾, nicht dagegen die α -Halogenzimtsäuren⁵⁾.

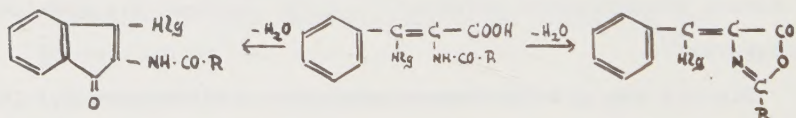
Die aus den α, β -Dihalogenzimtsäuren entstehenden 2,3-Dihalogen-indone-(1) besitzen wegen ihrer antimikrobiellen Eigenschaften besonderes Interesse⁶⁾. In ihren chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften stimmen sie weitgehend mit halogenierten 1,4-Chinonen bzw. Naphtochinonen überein.



Ähnliches Verhalten zeigen die durch Pflieger und Mitarbeiter in jüngerer Zeit bekannt gewordenen halogenierten 2-Acyl-amino-indone-(1). Sie lassen sich analog den 2,3-Dihalogen-

indonen-(1) aus gewissen halogenierten 2-Acylaminozimtsäuren durch Kondensation mit Schwefelsäure darstellen.

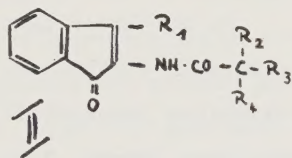
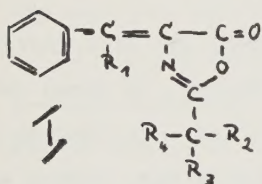
Die wesentlichen, bei der Synthese dieser Verbindungen gemachten Beobachtungen seien hier kurz zusammengefaßt:
Die Substitution des an der Doppelbindung befindlichen (β -ständigen) Wasserstoffatoms durch Halogen ist auch bei den α -Acylaminozimtsäuren Voraussetzung für die Indonkondensation. Diese eine Voraussetzung genügt aber nicht, denn es ist nicht gelungen, die α -Acylamino- β -halogen-zimtsäuren zu Indonen zu kondensieren. Eine weitere Voraussetzung für die Indonkondensation scheint die Verhinderung der ebenfalls möglichen Kondensation zum Azlacton wenigstens in solchen Fällen zu sein, in denen sie Vorrang vor der Indonbildung hat.



So gibt die α -Benzamino- β -brom-zimtsäure mit Schwefelsäure das Azlacton, während die α -N-Methylbenzamino- β -halogen-zimtsäure, bei der die Azlactonbildung ausgeschlossen ist, sich zum Indon kondensieren läßt⁷⁾.

Aber nicht in allen Fällen ist es für die Indonkondensation erforderlich, zur Vermeidung der Azlactonbildung den am Stickstoff befindlichen Wasserstoff zu substituieren, denn solche α -Acetaminozimtsäuren, die sowohl im Acylrest als auch in β -Stellung (eine der beiden Voraussetzungen genügt nicht) durch Halogen substituiert sind, geben durch Behandeln mit

Friedel-Crafts-Katalysatoren wie Schwefelsäure, Fluorwasserstoffsäure, Polyphosphorsäure⁸⁾ in mehr oder weniger glatter Reaktion Indone. Die Kondensation geht dabei umso leichter vonstatten, je höher der Acetylrest halogeniert ist. Acylaminozimtsäuren, die keine Indone geben, werden mit Schwefelsäure zu Azlactonen kondensiert. Die Einwirkung von Acetanhydrid dagegen führt auch bei den zur Indonbildung befähigten α -Mono-, -Di- bzw. -Trihalogenacetamino- β -halogenzimtsäuren zu Azlactonen. So sind mit Acetanhydrid folgende Azlactone(I) und mit Schwefelsäure folgende Indone(II) dargestellt worden:



- a) $R_1=Cl$, $R_2=R_3=H$, $R_4=Cl$;
- b) $R_1=Cl$, $R_2=H$, $R_3=R_4=Cl$;
- c) $R_1=R_2=R_3=R_4=Cl$;
- d) $R_1=Br$, $R_2=R_3=H$, $R_4=Br$;
- e) $R_1=Br$, $R_2=H$, $R_3=R_4=Br$ ^{8), 9)}.

Alle diese Indone sind wie die 2,3-Dihalogenindone intensiv gefärbt und zeigen wie diese mehr oder weniger starke antimikrobielle, vornehmlich fungistatische Eigenschaften, die am stärksten bei einem durch katalytische Reduktion aus II erhaltenen, rot gefärbten Monobromprodukt hervortreten¹⁰⁾.

Dies sind in großen Zügen die bisherigen wesentlichen Ergebnisse, die über die Bildung und Eigenschaften der halogenierten 2-Acetamino-indone-(1) gewonnen sind.

In dieser Arbeit sollten nun die Kenntnisse über die konstitutionellen Voraussetzungen für die Synthese solcher 2-Acylamino-indone-(1) erweitert werden und das chemische und biologische Verhalten der dabei anfallenden Verbindungen geprüft werden.

Umwandlung von 4-Benzal-oxazolonen-(5) in Indone-(1)

In der Einleitung ist angegeben worden, daß sich geeignete α -Acetaminozimtsäuren - auch in solchen Fällen, in denen der N-ständige Wasserstoff nicht substituiert ist - zu Indonen kondensieren lassen. Wie sich nun herausgestellt hat, lassen sich auch Azlactone der entsprechenden Säuren unter der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure ebenso leicht in die gleichen Indone-(1) überführen wie die Säuren selbst. Folgende Beobachtungen lassen sogar darauf schließen, daß der Bildung von Indonen in diesen Fällen die Kondensation zu Azlactonen vorangeht. α -Acetaminozimtsäuren und zwar einschließlich solcher, die wie die α -Acetaminozimtsäure kein Indon bilden, lösen sich in Schwefelsäure mit gelber Färbung. Offenbar beruht dieser Vorgang darauf, daß auch im Falle der Säuren zunächst das Azlacton gebildet wird, an das sich Schwefelsäure unter Halochromieerscheinung anlagert. Solche halochrome Verbindungen sind

bereits von M. v. Strandtmann beschrieben worden⁷⁾. Tritt Indonbildung ein, so erfolgt sie sekundär, was meist an einem allmählichen Farbumschlag nach tiefrot zu erkennen ist. Der Vorgang Säure-Azlacton-Indon hat zur Voraussetzung, daß durch die Schwefelsäure eine Öffnung des Oxazolonringes erfolgt, andernfalls bleibt die Reaktion beim Azlacton stehen.



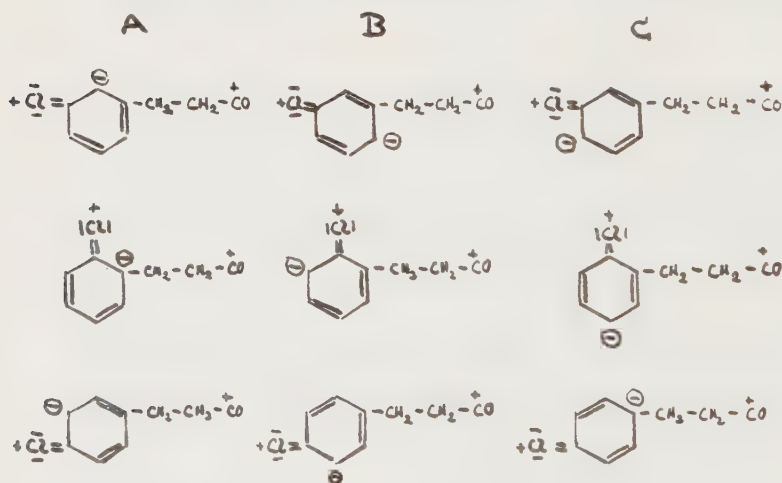
In einigen Fällen läßt sich das primär gebildete Azlacton, das sich bei der Schwefelsäurekondensation aus den Säuren wie z. B. aus der weiter unten erwähnten α -Dibromacetamino- β -brom-p-chlor-zimtsäure, bildet, durch Eingießen der schwefelsauren gelben Lösung in Eiswasser isolieren, womit bewiesen sein dürfte, daß in diesen Lösungen Azlactone enthalten sind und diese als Vorstufen für die Indone anzusehen sind.

Stellungsspezifischer Einfluß kernständigen Halogens in
 α -Dibromacetamino- β -brom-zimtsäuren auf die Kondensier-
barkeit zu Indonen

Für die Bildung eines Indons aus α -Acylaminozimtsäuren ist zwar die Ausbildung eines Carbeniumions am Carbonylkohlenstoff einerseits und die Beteiligung einer geeigneten polaren Grenzform des Benzolkerns andererseits erforderlich, aber die Bedingungen hierfür sind, wie aus dem Verhalten analoger kernhalogenierter Hydrozimtsäuren hervorgeht, nicht ohne wei-

teres zu übersehen. Grundsätzlich gilt für die Kondensation der Hydrozimtsäure zu Hydrindonen das Gleiche wie für die Indonbildung aus Zimtsäurederivaten.

Bei den drei isomeren kernhalogenierten Hydrozimtsäuren könnte man wegen der leichten Elektronenabgabe des Halogens in den Kern annehmen, daß die m-Chlorhydrozimtsäure bevorzugt ein Hydrindon gibt - gemäß den Grenzformen A und B - die anderen Isomeren dagegen wegen der Desaktivierung der der Seitenkette benachbarten Stellungen nicht oder nur in geringem Ausmaß.

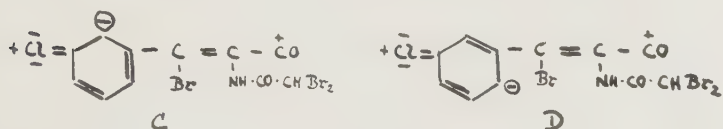


Offenbar ist in diesen Fällen der Einfluß des Halogens an der Ausbildung mesomerer Grenzformen jedoch nicht so dominierend, da aus allen drei Isomeren durch Erwärmen in Schwefelsäure die entsprechenden Hydrindone gebildet werden¹¹⁾.

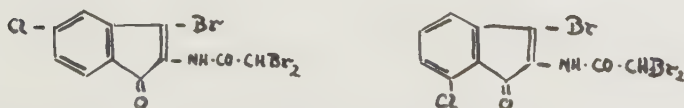
Ganz anders nun verhalten sich die drei isomeren, im

Kern monochlorierten α -Dibromacetamino- β -bromzimtsäuren, die sich auf dem Weg der Azlactonsynthese von Erlenmeyer aus Chlorbenzaldehyden und Acetursäure und anschließender Bromierung der Azlactone nach Pflieger und Vogt¹²⁾ gewinnen lassen. Diese Säuren sollten zu Indonen kondensiert werden, weil die Einführung von Halogen in den Phenylkern in vielen Fällen eine Verstärkung des biologischen Effektes zur Folge hat¹³⁾.

Von den drei isomeren Säuren gibt nur eine einzige, nämlich die α -Dibromacetamino- β -brom-m-chlor-zimtsäure ein Indon und zwar in wesentlich glatterer Reaktion als das im Kern nicht halogenierte Analogon. Das o-Chlor-Isomere gibt dagegen unter keinen Bedingungen ein Indon, das p-Chlor-Isomere nur andeutungsweise. Hier treten also die bevorzugten Grenzformeln ganz deutlich in Erscheinung.



Erwartungs gemäß entsteht hierbei - den beiden Grenzformen C und D entsprechend - ein schwer trennbares Isomerengemisch von 2-Dibromacetamino- β -brom-5-chlor-indon-(1) und 2-Dibromacetamino- β -brom-7-chlor-indon-(1),



das sich oxydativ zu einem Gemisch zweier isomerer Monochlorphthalsäuren abbauen läßt. Da das Gemisch der Indone sich

jedoch biologisch - entgegen der Erwartung - nicht wirksamer erwies als die chlorfreie Verbindung, ist auf die mühsame Trennung verzichtet worden, zumal die Fragestellung der Stellungsspezifischen Wirkung kernständigen Halogens auf die Indonbildung bei den α -Dibromacetamino- β -brom-zimtsäuren geklärt ist.

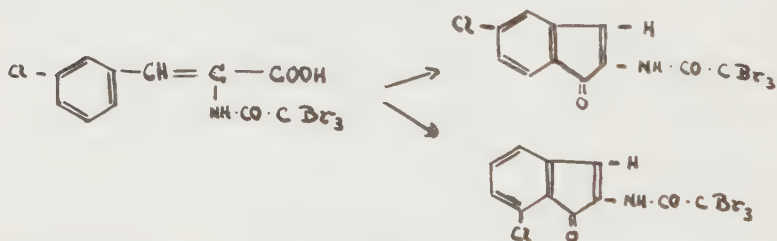
Wirkungsgrenzen kernständigen Halogens auf die Kondensierbarkeit von α -Acetaminozimtsäuren zu Indonen und Einfluß kernständigen Halogens auf die Halogenierung der Methylgruppe entsprechender Azlactone.

Aus den vorangehenden Versuchen erhebt sich nun die Frage, ob der die Indonbildung stark fördernde Einfluß meta-ständigen Chlors die Möglichkeit an die Hand gibt, auch in solchen Fällen die Indonsynthese durchzuführen, in denen sie bei im Kern nicht halogenierten Analogen versagt, wie z. B. bei der α -Acetaminozimtsäure, den α -Acetamino- β -halogen-zimtsäuren und den α -Dihalogenacetamino-zimtsäuren. Von den analogen m-Chlorzimtsäurederivaten ist die Darstellung der α -Acetamino-m-chlorzimtsäure schon oben erwähnt. Die α -Acetamino- β -brom-m-chlorzimtsäure ist analog der α -Acetamino- β -bromzimtsäure durch Bromieren des Esters und anschließende Verseifung zugänglich.

Bei der Bromierung des 2-Methyl-4-(m-chlorbenzal)-oxazolons-(5) (Azlacton der α -Acetamino-m-chlorzimtsäure) in Acetanhydrid werden nicht wie im analogen Fall des 2-Methyl-

Das m-ständige Halogen hat nun bei der α -Acetamino-m-chlorzimtsäure und der α -Acetamino- β -brom-m-chlorzimtsäure keinen erkennbaren Einfluß auf die Indonbildung. Aus diesen Säuren haben sich unter keinen Umständen Indone bilden lassen.

Im Gegensatz hierzu und zu allen anderen, bisher bekannt gewordenen, in β -Stellung nicht halogensubstituierten α -Acylaminozimtsäuren läßt sich aber die α -Tribromacetamino-m-chlorzimtsäure zum Indon kondensieren. Für die Kondensation zum 2-Tribromacetamino-5- bzw. 7-chlor-indon-(1) muß Oleum angewandt werden, mit konzentrierter Schwefelsäure dagegen wird das Azlacton gebildet. Auch dieses orangegefärbtes, als Isomerenmisch vorliegende Indon gibt starke Isonitrilreaktion.



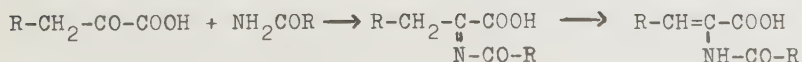
Auf eine Auftrennung der nur in geringer Menge erhaltenen Verbindung ist verzichtet worden. Es geht aus dem Versuch hervor, daß nicht nur m-ständiges Halogen, sondern auch die Tribrommethylgruppe in der α -Tribromacetaminozimtsäure die Indonbildung fördert.

Im Gegensatz zur α -Tribromacetamino-m-chlorzimtsäure ist die vorhin erwähnte α -Tribromacetamino-p-chlorzimtsäure selbst in Oleum nicht zur Indonbildung befähigt. Es mag hier-

bei ähnlich wie bei der α -Dibromacetamino- β -brom-p-chlor-zimtsäure eine stellungsspezifische Hemmung durch das kernständige Halogen vorliegen.

Versuche zur Darstellung der α -Trichloracetaminozimtsäure

Um nun den Effekt der Trihalogenmethylgruppe der α -Trihalogenacetaminozimtsäure auf die Indonkondensation unabhängig vom fördernden oder hemmenden Einfluß kernständigen Halogens zu ermitteln, ist versucht worden, die α -Trichloracetamino - zimtsäure zu synthetisieren. Aus der α -Acetaminozimtsäure läßt sie sich nicht gewinnen. Versuche, sie durch Nachchlorierung des Azlactons der α -Dichloracetaminozimtsäure in Tetrachlorkohlenstoff darzustellen, sind mißlungen. Es müssen also Synthesemethoden herangezogen werden, bei denen in einer Komponente die Trichlormethylgruppe bereits vorgebildet ist. Eine Darstellungsmethode für α -Acylaminozimtsäuren geht davon aus, daß man die durch salzsaure Hydrolyse der α -Acetaminozimtsäure leicht darstellbare Phenylbrenztraubensäure mit Acylaminen umsetzt, indem man beide Komponenten im Vakuum erhitzt¹⁵⁾. Eine Verbesserung dieser Methode erreichten Wieland und Mitarbeiter, die substituierte Brenztraubensäuren mit Acylaminen in Trichloräthylen als Lösungsmittel erhitzten und das bei der Reaktion entstehende Wasser durch azeotrope Destillation laufend entfernten¹⁶⁾.

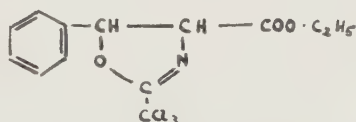


Diese Methode ist auch in solchen Fällen anwendbar, wo bisher keine Reaktion erreicht wurde. Bei der Umsetzung von Phenylbrenztraubensäure mit Trichloracetamid zur Darstellung der α -Trichloracetaminozimtsäure versagten jedoch beide Methoden.

In jüngerer Zeit ist die Trichloracetursäure bekannt geworden¹⁷⁾. Man erhält sie aus Glycin und Hexachloracetanhydrid. Die Ursache, daß diese Verbindung so lange unbekannt war, mag daran liegen, daß sie von der Acetursäure völlig abweichende Eigenschaften hat. Abgesehen von ihrer außerordentlichen Wasserlöslichkeit ist sie im Gegensatz zur Acetursäure leicht in Äther löslich. Sie schmilzt bei 131-132°, während die Acetursäure über 200° schmilzt. Versuche, die Trichloracetursäure nach der Erlenmeyersynthese mit Benzaldehyd in Gegenwart von Natriumacetat zum Azlacton der α -Trichloracetaminozimtsäure umzusetzen, mißlingen sowohl in Acetanhydrid als auch in Hexachloracetanhydrid. Man erhält außer amorphen, braunen Flocken einen hellen, nicht kristallisierenden Sirup, der bei saurer und alkalischer Hydrolyse keine Spur einer Acylaminozimtsäure ergibt. Hierbei mag darauf hingewiesen sein, daß auch Weygand und Leising sich vergeblich bemühten, das Azlacton der analogen α -Trifluoracetaminozimtsäure zu synthetisieren¹⁸⁾.

Schließlich sind noch Versuche unternommen worden, β -Phenylserin als Säure oder als Ester unter verschiedenen Bedingungen mit Trichloracetylchlorid, Hexachloracetanhydrid

oder Trichloressigsäureäthylester umzusetzen, in der Hoffnung, daß sich entweder im Falle der freien Säure durch Wasserabspaltung das Azlacton der α -Trichloracetaminozimtsäure bilden möge oder im Falle des Esters sich aus dem Kondensationsprodukt durch Verseifung die α -Trichloracetaminozimtsäure darstellen lasse. Keiner dieser Versuche führt zum gewünschten Ergebnis. Soweit kristalline Produkte erhalten werden, fallen diese nur in geringen Ausbeuten an. So erhält man bei der Umsetzung von d,l- β -Phenylserin mit Trichloressigsäureäthylester geringe Mengen N-Trichloracetyl-d,l- β -phenylserin. Bei der Einwirkung von Trichloracetylchlorid auf Phenylserin-äthylester bildet sich ein Oxazolinderivat, das 2-Trichlor-methyl-4-carboäthoxy-5-phenyl-oxazolin.

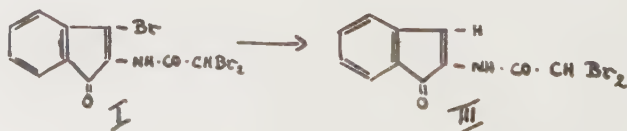


Auch hier ist die Ausbeute so gering, daß eine weitere Verarbeitung nicht lohnend erscheint. Da bei allen ähnlichen Umsetzungen von Phenylserin bzw. dessen Estern mit Trichloressigsäurederivaten nur harzige, nicht kristalline Produkte erhalten worden sind, ist die Synthese der α -Trichloracetaminozimtsäure aufgegeben worden.

Ersatz 3-ständigen Halogens in 2-Acylamino-3-brom-indonen-(1)
durch Wasserstoff unter Erhaltung der Doppelbindung

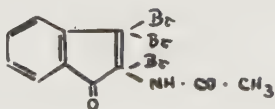
Wie bereits erwähnt, hat sich das durch Reduktion des 2-Dibromacetamino-3-brom-indon-(1) erhaltene Monobromprodukt als das wirksamste von allen Acylamino-indonen erwiesen. Es ist deshalb zunächst versucht worden, dieses Reduktionsprodukt in ein wasserlösliches Derivat zu überführen.

Aus neuen Ergebnissen bei der Darstellung des Monobromproduktes geht nun hervor, daß die bisher angenommene Struktur des 2-Acetamino-3-brom-indons-(1) für diese Verbindung nicht zutrifft. Man erhält - abhängig von der Menge des als Katalysator angewandten Raney-Nickels - aus dem 2-Dibromacetamino-3-brom-indon-(1) (I) in mehr oder weniger reiner Form entweder ein Mono- oder, was bisher nicht bekannt war, ein Dibromprodukt. Beide Verbindungen sind dunkelrot gefärbt. Das Dibromprodukt ist isomer dem 2-Bromacetamino-3-brom-indon-(1) (II). Da eine geometrische Isomerie im Indon nicht möglich ist, kommt nur eine Stellungsisomerie in Frage, was aber bedeuten würde, daß bei der Reduktion des Indons (I) zum Dibromprodukt (III) nicht ein Bromatom an der Acylgruppe, sondern das an der Doppelbindung befindliche Bromatom durch Wasserstoff ersetzt sein muß.



Durch das chemische Verhalten der roten Reduktionsprodukte wird diese Annahme weiterhin bestätigt.

Im Gegensatz zu I und II lagert sich an die roten Verbindungen leicht ein Mol Brom an. Im so erhaltenen farblosen Tetrabromderivat (V) und noch mehr in dem Tribromderivat (VI) ist ein Bromatom leicht austauschbar. Im Tribromderivat (VI) wird es bereits beim Erwärmen in Alkoholen durch Alkoxygruppen, durch Kochen in wäßrigem Aceton durch die Hydroxylgruppe ersetzt. Soda- bzw. Natriumbicarbonatlösung wirkt schon in der Kälte auf wäßrige Suspensionen der Bromadditionsprodukte unter Abspaltung von Bromwasserstoff ein. Hierbei wird aus dem Tetrabromderivat (V) das Tribromderivat (I) und aus dem Tribromderivat (VI) das Dibromderivat (II) gebildet, wobei vermerkt sei, daß I und II in ihrer Struktur von Allgöwer einwandfrei aufgeklärt sind⁸⁾. Durch die Bildung von II bei dieser Reaktion wird aber die ursprüngliche Formulierung für das Monobromprodukt (IV) als die eines 2-Acetamino-3-brom-indons⁽¹⁾ völlig ausgeschlossen. Wäre diese Formulierung für die rote Monobromverbindung zutreffend, so müßte das Bromadditionsprodukt (VI) das 2-Acetamino-2,3,3-tribrom-hydrindon sein.



Aus dieser Verbindung wäre jedoch die Entstehung von II durch Bromwasserstoffabspaltung völlig unverständlich. Die Bildung dieser Verbindung ist nur möglich, wenn in dem Bromanlagerungs-

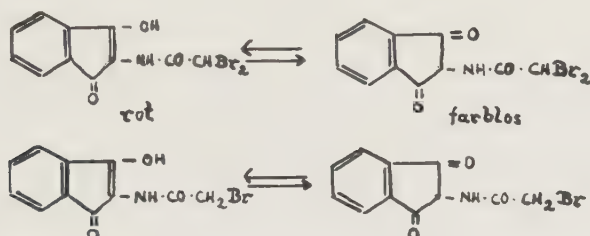
Daß in den Bromanlagerungsprodukten (V) und (VI) im Sinn des Formelbildes das 2-ständige und nicht das 3-ständige Bromatom bei der Behandlung mit Alkohol oder Wasser substituiert wird, ist wegen seiner Zugehörigkeit zu einer "Keton-gruppierung" sehr wahrscheinlich, aber auch der exakte Beweis für diese Annahme läßt sich erbringen. Behandelt man nämlich die durch Alkoholeinwirkung auf VI entstehende Methoxylverbindung (VII) mit alkoholischem Alkali in der Wärme, so erhält man das 2-Bromacetamino-3-brom-indon-(1) (II), was aber nur möglich ist, wenn der Methoxylverbindung die Struktur des 2-Bromacetamino-2-methoxy-hydrindons-(1) zukommt (VII).

Bei den Indonen ist das 3-ständige Bromatom, wie aus der oben angegebenen Hydrierung hervorgeht, leicht austauschbar. Die Substituierbarkeit des 3-ständigen Bromatoms in den 2-Acylamino-3-brom-indonen-(1) entspricht den Verhältnissen bei den 2,3-Dihalogenderivaten der 1,4-Chinone, deren Doppelbindungen insofern untypisch sind, als die an ihnen befindlichen Halogenatome wie bei den 2,3-Dihalogen-indonen und bei den strukturverwandten α - bzw. β -Bromchalkonen¹⁹⁾ verhältnismäßig leicht austauschbar sind. So ist es auch verständlich, daß das 3-ständige Bromatom aus I abhydriert wird, bevor die beiden recht fest haftenden geminalen Bromatome der Acetylgruppe angegriffen werden. Das letzte Bromatom der Acetylgruppe wird erst, wie Allgöwer zeigte⁸⁾, unter energiereichen Bedingungen durch Wasserstoff ersetzt, wobei jedoch auch die Doppelbindung hydriert wird, so daß man das in die Formulierung aufgenommene 2-Acetamino-hydrindon-(1) erhält.

Umsetzungen halogenerter 2-Acetamino-indon-(1) mit Aminen

Von den beiden stark pilzwirksamen Verbindungen III und IV erscheint letztere mit der Brommethylgruppe für die Umsetzung mit Aminen zu wasserlöslichen Derivaten besser geeignet als die Verbindung III mit den beiden geminalen Bromatomen. Bei der Durchführung der Reaktion werden aber nicht die erwarteten wasserlöslichen Glycinderivate gebildet, sondern vermutlich entsteht durch Abspaltung der Acylgruppen das sehr zersetzliche 2-Amino-indon-(1). Als Reaktionsprodukte werden nur säureunlösliche Harze erhalten. Bessere Chancen, Aminogruppen ins Molekül einzuführen, könnten aber durch die Beweglichkeit des 3-ständigen Bromatoms in den 2-Acylamino-3-brom-indonen-(1) gegeben sein. Aber auch bei diesen Verbindungen werden, vermutlich aus den gleichen Gründen wie oben angegeben, mit aliphatischen primären oder sekundären Aminen keine brauchbaren Ergebnisse erzielt. Es entstehen auch hierbei säureunlösliche Schmierer. Im Gegensatz zu aliphatischen Aminen führt die Umsetzung mit Anilin sowohl beim 2-Bromacetamino-3-brom-indon-(1) als auch beim 2-Dibromacetamino-3-brom-indon-(1) zu kristallisierten Verbindungen. Beim Umkristallisieren der Rohprodukte aus Isopropanol erhält man in beiden Fällen neben derberen, roten Kristallen farblose Nadeln. Die Elementaranalysen zeigen, daß überhaupt kein Anilin in diese Körper eingebaut ist, sondern daß das 3-ständige Bromatom durch die Hydroxylgruppe

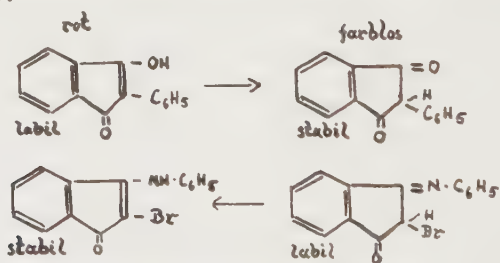
ersetzt ist. Es liegen desmotrope Gemische der roten Enolformen, das 2-Bromacetamino-3-hydroxy-indon-(1) bzw. 2-Dibromacetamino-3-hydroxy-indon-(1), und der farblosen Ketoformen, das 2-Bromacetamino-3-oxo-hydrindon-(1) bzw. 2-Dibromacetamino-3-oxo-hydrindon-(1) vor.



Der Schmelzpunkt des roten 2-Bromacetamino-3-hydroxy-indons-(1) ist nicht festzustellen, da die Verbindung beim Erhitzen auf 142° ohne zu schmelzen in das bei 197° unter Zersetzung schmelzende 2-Bromacetamino-3-oxo-hydrindon-(1) umgewandelt wird. Das 2-Dibromacetamino-3-hydroxy-indon-(1) dagegen schmilzt ohne vorherige Umwandlung bei 208° (Zers.), die farblose desmotrope Verbindung bei 227° (Zers.). Die Umwandlung des roten 2-Dibromacetamino-3-hydroxy-indons-(1) in die farblose Form durch Erhitzen ist nicht möglich wegen der hier auftretenden Zersetzung. Die Umwandlung der roten Verbindung in die farblose gelingt in allen Fällen aber durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von Salzsäure und Methanol. Die Rückverwandlung der farblosen in die rote Form gelingt durch mehrmaliges Umkristallisieren aus reinem Methanol. Die Trennung von Kristallgemischen der roten und farblosen Form

kann man bei der Monobromverbindung durch Sublimation im Hochvakuum durchführen, wobei die Indonform sublimiert und die farblose Hydrindonform zurückbleibt.

Ähnliche Tautomerieerscheinungen sind schon bei anderen in 2-Stellung substituierten 3-Oxo-hydrindonen-(1) bekannt geworden, aber es dürfte bisher kaum gelungen sein, beide desmotrope Formen nebeneinander kristallisiert zu erhalten, und sie manuell bzw. durch Hochvakuumsublimation in die rote bzw. farblose Form verhältnismäßig einfach zu trennen. In anderen Fällen sind nämlich die roten Indonformen, wie z. B. bei den 2-Phenyl-3-oxo-hydrindonen-(1) ²⁰⁾ sehr instabil und oft, wie z.B. bei den 2-Halogen-3-oxohydrindonen-(1) sogar nur in Form ihrer roten Alkalisalze bekannt ²¹⁾. In den durch Halogen substituierten 2-Halogen-3-anilino-indonen-(1) ist dagegen die Indonform stabiler. Sie sind infolgedessen rot gefärbt.



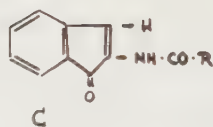
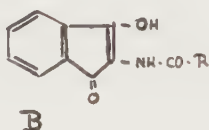
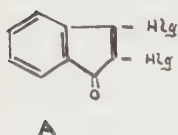
Man erhält die 2-Halogen-3-anilino-indone-(1) durch Einwirkung von Anilin auf 2,3-Dihalogen-indone-(1) ²²⁾. Anders als das 2,3-Dibromindon-(1) verhält sich, wie schon gezeigt wurde, das 2-Dibromacetamino-3-brom-indon-(1) gegen Anilin. Zwar wird auch hier das Brom in 3-Stellung ausgetauscht,

aber die Anilinoverbindung scheint äußerst empfindlich gegen hydrolytische Einflüsse zu sein, denn es gelingt immer nur, statt der Anilinoverbindung das oben angegebene Gemisch von 2-Dibromacetamino-3-hydroxy-indon-(1) und 2-Dibromacetamino-3-oxo-hydrindon-(1) bzw. deren Monobromanaloga zu isolieren. Obwohl hiermit das gesteckte Ziel, ein wasserlösliches Derivat von I zu erhalten, nicht erreicht ist, könnte das Ergebnis insofern an Interesse gewinnen, als in 2-Stellung substituierte 1,3-Diketohydrindene in jüngerer Zeit große Bedeutung einerseits als Antithrombotika und andererseits als Rodenticide²³⁾ erlangt haben. Dahingehende Versuche haben aber gezeigt, daß das 2-Dibromacetamino-3-oxo-hydrindon-(1) keine antithrombotische Wirkung zeigt. Nun ist aber bekannt, daß die rote Enolform des 2-Phenyl-1,3-diketohydrindens im Gegensatz zur Ketoform keine antikoagulierende Eigenschaften hat²⁴⁾. Die Wirkungslosigkeit des farblosen 2-Dibromacetamino-3-oxo-hydrindons-(1) mag darauf beruhen, daß im Organismus das Gleichgewicht stark nach der Seite des roten Enols verschoben sein könnte.

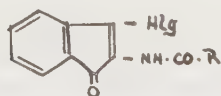
Einfluß von Halogen auf die Färbung von halogenierten
2-Acetamino-indonen-(1)

Alle Enolformen (B) der 2-substituierten 1,3-Diketohydrindene zeigen ihrer Indonstruktur entsprechend gleiche rote Färbung wie andere 2,3-substituierte Indone z.B. 2,3-Dihalogen-indone-(1) (A). Auch die in 3-Stellung nicht

halogenierten 2-Bromacetamino- und 2-Dibromacetamino-indone-(1) (C) sind rot gefärbt.

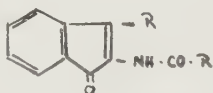


Auffallend ist nun, daß in letzteren Verbindungen die Färbung nach orangegelb verschoben wird, wenn das 3-ständige Wasserstoffatom durch Halogen ersetzt wird. Alle bisher bekannten Verbindungen des Typs

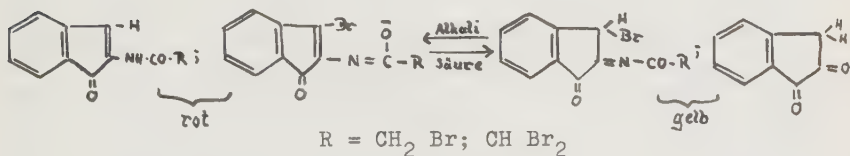


sind orangegelb. Die Lösungen dieser Verbindungen in Alkali sind dagegen alle tiefrot. Längere Einwirkung von Alkali führt zwar zu weitgehenden Zersetzungen, aber aus frisch bereiteten, roten alkalischen Lösungen lassen sich die freien gelben Verbindungen mit Säuren wieder ausfällen. Die Rotfärbung in Alkalien beruht also nicht auf irreversiblen Veränderungen. An der Löslichkeit in Alkali ist die Carbonylgruppe der Indone offenbar nicht oder nicht unmittelbar beteiligt, da die 2,3-Dihalogenindone-(1) (A) völlig alkalilöslich sind. Alkalilöslich sind dagegen alle 2-Acetamino-indone-(1). Diese Löslichkeit und damit die Farbvertiefung im alkali-

schen Milieu dürften auf einer Enolisierung der Acylgruppe beruhen. Dies braucht aber nicht zu bedeuten, daß die Rotfärbung der in 3-Stellung nicht halogenierten 2-Acylaminoindone-(1) darauf zurückzuführen ist, daß in ihnen auch im neutralen Medium die Acylgruppe enolisiert ist. Wahrscheinlich ist, daß alle Verbindungen der Struktur



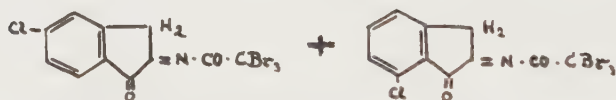
also auch ohne enolisierte Acylgruppe, rot gefärbt sind, und daß in den gelb gefärbten Verbindungen gar keine Indonderivate vorliegen. Da nämlich das 1,2-Diketohydrinden auch goldgelb gefärbt ist²⁵⁾, läßt sich mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß die unterschiedliche Färbung der roten und der gelben Verbindung darauf beruht, daß in den gelben Formen 2-Acylimino-hydrindon-(1)-derivate vorliegen, die sich durch Enolisierung der Acylgruppe in alkalischem Milieu reversibel in die roten Indonderivate umlagern.



Es erscheint deshalb berechtigt, die oben angegebene Struktur der gelben Verbindungen zu berichtigen und ihnen die Struktur von 2-Acylimino-3-halogen-hydrindon-(1)-derivaten

zuzusprechen. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden deshalb diese gelben Kondensationsprodukte aus α -Acylaminozimtsäuren auch als 2-Acylimino-hydrindone-(1) bezeichnet.

β -ständiges Halogen in α -Halogenacetyl-amino-zimtsäuren ist aber nicht die einzige Ursache dafür, daß bei der Friedel-Crafts-Reaktion orangegelbe 2-Acylimino-hydrindone-(1) entstehen, denn auch das weiter oben erwähnte Kondensationsprodukt aus α -Tribromacetamino-m-chlor-zimtsäure ist ebenfalls orangegelb gefärbt. Also muß dieses Gemisch als 2-Tribromacetimino-5- bzw. 7-chlor-hydrindon-(1) formuliert werden.



Es muß allerdings grundsätzlich die Frage aufgeworfen werden, ob die hier nicht erwartete Orangefärbung auf das Chloratom im Phenylkern oder auf die Tribrommethylgruppe des Acylaminorestes zurückzuführen ist. Um hierin eine Entscheidung herbeizuführen, ist die Synthese des im Phenylkern nicht halogenierten Analogons, des 2-Tribromacetamino-indons-(1) bzw. 2-Tribromacetimino-hydrindons-(1), durchgeführt worden. Da die Darstellung einer Trihalogenacetaminozimtsäure nicht gelungen ist, wird die Verbindung nur über die Reduktion des noch nicht bekannten 2-Tribromacetamino-3-brom-indons-(1) zugänglich sein, aus dem sich in analoger Weise wie aus dem 2-Dibromacetimino-3-brom-hydrindon-(1) das 3-ständige Brom ohne Veränderung der Tribromacetylgruppe

durch Hydrierung eliminieren lassen müßte. Das 2-Tribromacetamino-3-brom-indon-(1) müßte über die α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure darstellbar sein.

Pfleger und Markert¹⁴⁾ erhielten das Azlacton der α -Tribromacetamino- β -brom-zimtsäure bei der Bromierung des Azlactons der α -Dibromacetamino- β -bromzimtsäure in Tetrachlorkohlenstoff unter Belichtung. Bei der Nacharbeitung dieser Methode hat sich nun ergeben, daß hierbei unter nicht genau reproduzierbaren Bedingungen zwei isomere Azlactone entstehen, die bei der Hydrolyse entsprechende isomere α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäuren geben. Offenbar liegen in diesen Verbindungen Cis-Trans-Isomere vor, wie sie Carter²⁶⁾ in den α -Acylaminozimtsäuren und ihren Azlactonen schon beschrieben hat. Carter konnte die labile Form durch Lösen in Pyridin in die stabile umlagern. Leider erweist sich diese Methode hierbei als nicht durchführbar, da alle α -Halogenacetamino- β -halogen-zimtsäuren und die sich von ihnen ableitenden Azlactone und übrigens auch entsprechende Imidazolone mit Pyridin sehr schnell tiefblaue Farbstoffe geben (Anm.). Umlagerungsversuche in ultravioletterm Licht scheitern ebenfalls, weil hier weitgehende Zersetzungen auftreten. Die beiden α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäuren verhalten sich bei

Anmerkung: Diese gefärbten Produkte mögen ähnlicher Natur sein wie die kürzlich von Kröhnke²⁷⁾ beschriebenen gefärbten Molekülverbindungen, die er bei der Einwirkung von Pyridin auf geminale Dihalogenverbindungen erhielt.

der Einwirkung von Schwefelsäure gleichartig. Sie ergeben dabei beide das gleiche 2-Tribromacetimino-3-bromhydrindon-(1). Dieselbe Verbindung wird erhalten, wenn konzentrierte Schwefelsäure auf die beiden isomeren Azlactone der α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure einwirkt.

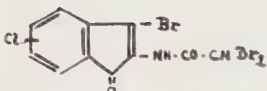
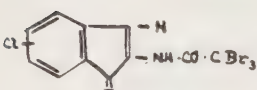
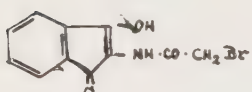
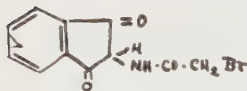
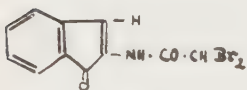
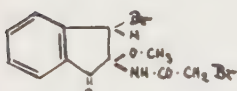
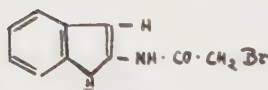
Die Darstellung dieses Hydrindons bereitet bei der Aufarbeitung einige Schwierigkeiten. Beim Eingießen der schwefelsauren Lösung in Eiswasser fällt das Rohprodukt in guter Ausbeute an. Dieses ist aber feucht nicht umkristallisierbar. Das verhältnismäßig voluminöse Produkt verliert beim Trocknen bei 100° viel Wasser. Das völlig trockene Produkt läßt sich verlustreich aus Methanol umkristallisieren, wobei orangegelbe, derbe Kristalle anfallen, die sich beim Stehen an der Luft rot färben. Diese Kristalle enthalten, wie die Analyse ergibt, ein Mol Methanol im Molekül. Das reine 2-Tribromacetimino-3-bromhydrindon-(1) wird erhalten, wenn das trockene Rohprodukt aus Eisessig umkristallisiert wird, wobei orangefarbene Nadeln anfallen. Die rote Tönung der Kristalle beruht auf keiner Eigenfarbe der Verbindung. In feiner Verteilung ist sie gelb wie die analogen Verbindungen, während das 2-Bromacetamino- bzw. 2-Dibromacetamino-indon-(1) auch fein zerrieben tiefrot gefärbt ist. Die partielle Reduktion dieser als 2-Tribromacetimino-3-bromhydrindon-(1) zu bezeichnenden Verbindung bietet keine Schwierigkeiten. Man erhält dabei eine Tribromverbindung, die starke Isonitrilreaktion gibt, woraus hervorgeht, daß wie erwartet, nur das 3-ständige

Bromatom eliminiert sein kann. Dieses Reduktionsprodukt ist nun ebenso wie das 2-Tribromacetimino-5- bzw. 7-chlor-hydrindon-(1) orangegelb gefärbt und nicht rot wie das 2-Bromacetamino- bzw. 2-Dibromacetamino-indon-(1). Dies zeigt also, daß die 2-ständige Trihalogenacetylgruppe ebenso wie 3-ständiges Halogen die auf der 1,2-Dioxo-hydrindenstruktur beruhende Gelbfärbung verursacht. In alkalischem Milieu wird auch dieses 2-Tribromacetimino-hydrindon-(1) infolge Enolisierung in das rote 2-Tribromacetamino-indon-(1) reversibel umgelagert.

Fungistatische Testergebnisse

Alle in dieser Arbeit dargestellten, bisher noch nicht bekannten 2-Acylamino-indone-(1.) erweisen sich im Test gegen Pilze als weniger wirksam als das 2-Bromacetamino-indon-(1). Die Wirksamkeit ist stark abhängig vom p_H -Wert des Kulturmilieus. Nur im sauren Gebiet bei p_H 5 entfalten sie ihre Wirksamkeit, im neutralen Gebiet sind sie annähernd ohne fungistatischen Effekt. Ähnliche Verhältnisse liegen bei den 2,3-Dihalogen-indonen und 1,4-Chinonen vor. Ebel und Deuschel²⁷⁾ führen den Abfall der Wirksamkeit darauf zurück, daß ein Halogenatom in diesen Verbindungen sehr beweglich ist und daß diese im Kulturmilieu zu wirkungslosen Hydroxyderivaten umgewandelt werden. Dies kann aber für die roten 2-Acylamino-indone-(1) nicht zutreffen, weil ja kein substituierbares Halogenatom an der Doppelbindung vorliegt und überdies auch aus dem Kulturmilieu diese Verbindungen unverändert wieder zurückgewonnen werden können.

Fungistatische Wirksamkeit einiger der dargestellten Indone

Substanz	Hemmungskonzentration in /ccm		
	Mikrosporon gypseum	Trichophyton interdigitale	Candida albicans
	50		50
	50	50	50
	25	25	50
	50	50	50
	25	12,5	12,5
	50	50	50
	25	6	6

Anmerkung: Die Austestungen der Verbindungen wurde nach der sog. "Erlanger Methode" ²⁹⁾ in Submerskulturen vorgenommen. Die Methode ist eingehend von H.Allgöwer ⁷⁾ beschrieben worden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Azlacton der α -Acetamino-o-chlorzimtsäure

Ein innig verriebenes Gemisch von 98 g (0,7 Mol) o-Chlorbenzaldehyd, 70 g Acetursäure (0,6 Mol), 140 ccm Essigsäureanhydrid und 36 g wasserfreiem Natriumacetat werden unter Rückfluß auf siedendem Wasserbad erhitzt. Die beginnende Reaktion ist erkennbar an der Gelbfärbung der Lösung. Nach etwa 2 1/2 Stunden ist alles gelöst und die Umsetzung beendet. Die braune Lösung wird über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag saugt man den entstandenen Kristallkuchen gut ab. Der Niederschlag wird erst mit wenig Eisessig, dann mit viel Wasser und zuletzt mit wenig eiskaltem Methanol ausgewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. Das Rohprodukt kann man aus Acetanhydrid umkristallisieren.

Ausbeute: 78 g = 58,5 % d. Th. bez. auf Acetursäure Fp.: 109°

Das Azlacton der α -Acetamino-o-chlorzimtsäure kristallisiert in hellgelben Nadelchen. Diese lösen sich leicht in Chloroform, Benzol, Aceton, etwas schwerer in Methanol und Acetanhydrid. Beim Lösen in Eisessig wird das Azlacton teilweise, durch längeres Kochen in Eisessig total zur Säure hydrolysiert.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₈ O₂ N Cl

Mol.-Gew.: 221,64

	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	59,60	59,52	4,521	9,86 mg CO ₂
H	3,64	3,66	4,521	1,48 mg H ₂ O
N	6,32	6,05	4,755	0,265 ccm N ₂ 27°/767 mm

Azlacton der α -Acetamino-m-chlorzimtsäure

28 g (0,2 Mol) m-Chlorbenzaldehyd werden mit 23 g (0,2 Mol) Acetursäure, 40 ccm Acetanhydrid und 11 g wasserfreiem Natriumacetat gründlich gemischt und im siedendem Wasserbad unter öfterem Umschütteln zur Lösung gebracht, wobei Dunkelfärbung auftritt. Nach zweistündigem Erwärmen läßt man die Lösung abkühlen und über Nacht stehen. Der Niederschlag wird nach dem Absaugen mit etwas Eisessig, viel Wasser und wenig Methanol gut ausgewaschen. Das Rohprodukt kann aus Essigsäureanhydrid oder viel Petroläther umkristallisiert werden.

Ausbeute: 28 g = 63,5 % d. Th. bez. auf Acetursäure Fp.: 115°

Das Azlacton der α -Acetamino-m-chlorzimtsäure kristallisiert in gelblichen Nadeln. Es ist gut löslich in Aceton, Benzol und Chloroform, etwas weniger gut in Methanol und Essigsäureanhydrid, schwer in Petroläther. Durch siedenden Eisessig wird das Azlacton zum Teil in die freie Säure gespalten.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₈ O₂ N Cl

Mol.-Gew.: 221,64

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	59,60	59,70	3,716	8,22 mg CO ₂
H	3,64	3,75	3,716	1,26 mg H ₂ O
N	6,32	6,24	3,280	0,183 ccm N ₂ 31°/757,5 mm

Azlacton der α -Acetamino-p-chlorzimtsäure

Ein inniges Gemisch von 98 g (0,7 Mol) p-Chlorbenzaldehyd, 70 g (0,6 Mol) Acetursäure und 36 g wasserfreiem Natriumacetat wird mit 140 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Dieses Gemenge wird auf siedendem Wasserbad erhitzt, wobei unter dunkelbrauner Färbung nach etwa 1 1/2 Stunden vollständige Lösung eingetreten ist. Nach Stehen über Nacht wird der entstandene Kristallkuchen gut abgesaugt, mit wenig Eisessig, viel Wasser und etwas Methanol gewaschen und im Vakuumexsikator getrocknet. Die Substanz kann aus Acetanhydrid oder aus wenig Aceton umkristallisiert werden.

Ausbeute: 77 g = 58 % d. Th. bez. auf Acetursäure Fp.: 145°

Das Azlacton der α -Acetamino-p-chlorzimtsäure kristallisiert in hellgelben, glänzenden Schuppen. Es ist gut löslich in Aceton, Benzol und Chloroform, weniger gut in Methanol und Acetanhydrid. Beim Kochen mit Eisessig wird es zum Teil in die freie Säure aufgespalten.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₈ O₂ N Cl

Mol.-Gew.: 221,64

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	59,60	59,38	4,899	10,66 mg CO ₂
H	3,64	3,79	4,899	1,66 mg H ₂ O
N	6,32	6,33	4,752	0,265 ccm N ₂ 26,5°/757mm

Naturw. Fakultät
Universität Erlangen

α -Acetamino-o-chlorzimtsäure

α -Acetamino-m-chlorzimtsäure

α -Acetamino-p-chlorzimtsäure

Die Darstellung der drei isomeren α -Acetamino-o-, m- bzw. p-chlor-zimtsäuren aus den entsprechenden Azlactonen verläuft vollkommen gleichartig, so daß die Beschreibung in einem Abschnitt geschehen kann.

Die fein gepulverten Azlactone werden in 3 %ige Natronlauge eingetragen. Beim Erwärmen auf etwa 90° gehen die Azlactone langsam in Lösung. Nach dem Erkalten werden durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure die freien Säuren ausgefällt. Zur Reinigung löst man die Rohprodukte in gesättigter Natriumbicarbonatlösung, filtriert von Ungelöstem ab, und fällt die Säuren mit verdünnter Salzsäure wieder aus. Die Ausbeuten sind fast quantitativ. Das Umkristallisieren geschieht mit wäßrigem Methanol unter Zusatz von Aktivkohle; um analysenreine Präparate zu erhalten, muß zwei- bis dreimal umkristallisiert werden. Alle Säuren sind leicht löslich in Chloroform, Aceton und Methanol, etwas schwerer in Tetrachlorkohlenstoff und Eisessig. Schwerlöslich sind sie in Wasser, Äther und Petroläther.

α -Acetamino-o-chlorzimtsäure

Farblose Schuppen; Fp.: 201° (Zers.)

C₁₁ H₁₀ O₃ N Cl Mol.-Gew.: 239,66

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	55,12	54,76	4,206	8,44 mg CO ₂
H	4,21	4,42	4,206	1,66 mg H ₂ O

α -Acetamino-m-chlorzimtsäure

Farblose Nadeln; Fp.: 195° (Zers.)

C₁₁ H₁₀ O₃ N Cl Mol.-Gew.: 239,66

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	55,12	54,63	4,760	9,53 mg CO ₂
H	4,21	4,23	4,760	1,80 mg H ₂ O
N	5,85	5,92	4,500	0,238 ccm N ₂ 28°/751 mm

α -Acetamino-p-chlorzimtsäure

Lange farblose Nadeln; Fp.: 213° (Zers.)

C₁₁ H₁₀ O₃ N Cl Mol.-Gew.: 239,66

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	55,12	54,72	4,538	9,10 mg CO ₂
H	4,21	4,56	4,538	1,58 mg H ₂ O
N	5,85	5,63	4,478	0,225 ccm N ₂ 28°/751 mm

α -Dibromacetamino- β -brom-o-chlorzimtsäure

In einem Glaskolben werden 11,1 g (0,05 Mol) Azlacton der α -Acetamino-o-chlorzimtsäure in 70 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst. Darauf gibt man im Sonnenlicht 8 ccm (0,16 Mol) Brom unter Umrühren in kleinen Portionen zu, und zwar so, daß die Temperatur der Lösung 95° nicht übersteigt. Es findet eine heftige Reaktion statt, wobei große Mengen Bromwasserstoff entweichen. Beim Abkühlen fällt ein Niederschlag aus, der gut abgesaugt wird. Man wäscht ihn erst mit etwas Eisessig dann mit viel Wasser aus. Das nunmehr rein weiße Reaktionsprodukt wird zur Reinigung in Natriumbicarbonat - lösung gelöst, filtriert, durch verdünnter Salzsäure wieder ausgefällt, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Das Rohprodukt wird aus wäßrigem Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 14 g = 59 % der Theorie

Fp.: 206° (Zers.)

Die α -Dibromacetamino- β -brom-o-chlorzimtsäure kristallisiert in weißen, glänzenden Schuppen. Sie löst sich leicht in Aceton und Methanol, etwas schwerer in Eisessig und Acetanhydrid. Schwerlöslich ist sie in Äther, Benzol und Chloroform.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₇ O₃ N Cl Br₃

Mol.-Gew.: 476,39

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	27,73	27,96	4,656	4,77 mg CO ₂
H	1,48	1,56	4,656	0,65 mg H ₂ O
N	2,94	2,98	4,580	0,119 ccm N ₂ 22°/754 mm
Cl	7,44	7,84	36,38	4,02
Br	50,33	49,42	36,38	11,25 ccm n/50 AgNO ₃

α -Dibromacetamino- β -brom-m-chlorzimtsäure

11,1 g (0,05 Mol) Azlacton der α -Acetamino-m-chlorzimtsäure werden in 50 ccm Eisessig unter Erwärmen auf 90° gelöst. Im Sonnenlicht gibt man 8 ccm (0,16 Mol) Brom in kleinen Anteilen so zu, daß die Temperatur der Lösung 95° nicht überschreitet. Es entweichen besonders beim Umschütteln große Mengen Bromwasserstoff. Der beim Erkalten anfallende Kristallkuchen wird gut abgesaugt, man wäscht ihn mit wenig Eisessig und viel Wasser gut aus. Das Rohprodukt löst man in gesättigter Natriumbicarbonatlösung und filtriert von Verunreinigungen ab. Die Säure wird mit verdünnter Salzsäure wieder ausgefällt, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Zum Umkristallisieren verwendet man Eisessig.

Ausbeute: 14 g = 59 % der Theorie Fp.: 211° (Zers.)

Die α -Dibromacetamino- β -brom-m-chlorzimtsäure erhält man in farblosen, groben Kristallen. Sie löst sich leicht in Aceton, etwas schwerer in Methanol, Äther und Eisessig.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₇ O₃ N Cl Br₃

Mol.-Gew.: 476,39

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	27,73	28,32	4,712	4,89 mg CO ₂
H	1,48	1,80	4,712	0,76 mg H ₂ O
N	2,94	2,93	4,553	0,119 ccm N ₂ 28°/751 mm
Cl	7,44	7,64	7,839	0,84
Br	50,33	49,86	7,839	2,45 ccm n/50 AgNO ₃

α -Dibromacetamino- β -brom-p-chlorzimtsäure

11,1 g (0,05 Mol) Azlacton der α -Acetamino-p-chlorzimtsäure werden in 70 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst und im Sonnenlicht unter Erwärmen 8 ccm Brom so hinzugegeben, daß die Temperatur der Lösung 95° nicht überschreitet. Das Brom reagiert mit dem Azlacton unter heftigem Aufwallen und Bromwasserstoffentwicklung. Die Lösung erstarrt nach dem Abkühlen zu einem Kristallkuchen, der abgesaugt, mit wenig Eisessig und viel Wasser ausgewaschen wurde. Die Säure wird in Natriumbicarbonatlösung gelöst und nach dem Filtrieren mit verdünnter Salzsäure wieder ausgefällt. Dabei fällt zunächst ein gelartiger Niederschlag aus, der sich nach einigem Stehen verdichtet, so daß er abgesaugt werden kann. Er wird mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Zum Umkristallisieren verwendet man ein Gemisch von Methanol und Wasser (4:1).

Ausbeute: 15 g = 63 % der Theorie

Fp.: 209° (Zers.)

Die α -Dibromacetamino- β -brom-p-chlorzimtsäure kristallisiert in farblosen, langen Nadeln. Sie ist leicht löslich in Aceton, etwas schwerer in Methanol, Eisessig und Äther.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₇ O₃ N Cl Br₃

Mol.-Gew.: 476,39

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	27,73	27,58	4,552	4,60 mg CO ₂
H	1,48	1,52	4,552	0,62 mg H ₂ O
N	2,94	2,94	4,562	0,117 ccm N ₂ 22°/754 mm
Cl	7,44	7,48	25,89	2,73
Br	50,33	50,55	25,89	8,19 ccm n/50 AgNO ₃

Kondensationsversuche der
 α -Dibromacetamino- β -brom-o-chlorzimtsäure

3 g α -Dibromacetamino- β -brom-o-chlorzimtsäure werden mit 30 ccm konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 20 Minuten lang auf dem Wasserbad bei einer Temperatur von 80° gehalten. Die Lösung verfärbt sich nur sehr langsam zu einem schwach gelblichen Ton. Das Reaktionsprodukt wird nun in 400 ccm Eiswasser eingegossen, wobei ein schwach gelblicher Niederschlag ausfällt. Dieser wird abgesaugt und gut mit Wasser ausgewaschen. Darauf nimmt man ihn mit Natriumbicarbonatlösung auf, wobei die gesamte Menge praktisch quantitativ gelöst wird. Aus der Bicarbonatlösung kann man durch Ansäuern mit verdünnter Salzsäure das unveränderte Ausgangsmaterial wieder zurückgewinnen. Ausbeute: 2,5 - 2,7 g.

Gleichartige Versuche bei längerem Erhitzen (60 Minuten) hatten das gleiche negative Ergebnis. Bei Anwendung höherer Temperatur (120°) fand weitgehende Zersetzung statt. Beim Eingießen in Eiswasser fiel nur ein geringer Anteil teerigen dunklen Produktes aus, aus dem durch Behandeln mit Bicarbonatlösung und Fällern mit Salzsäure als einzige definierte Verbindung 0,2 g unverändertes Ausgangsmaterial erhalten wurde.

Ein Kondensationsversuch mit Polyphosphorsäure verlief ebenfalls ergebnislos. Die α -Dibromacetamino- β -brom-o-chlorzimtsäure konnte in diesem Kondensationsmittel auch bei Anwendung höherer Temperaturen nicht in Lösung gebracht werden; beim Erhitzen auf 130° trat vollständige Zersetzung ein.

Kondensationsversuch mit Essigsäureanhydrid:

2 g α -Dibromacetamino- β -brom-o-chlorzimtsäure werden in 20 ccm Acetanhydrid eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Darauf wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Es hinterbleibt ein Sirup, der auch nach einwöchigem Aufenthalt im Vakuum nicht erstarrt. Auch durch Einwirkung von Petroläther ist es nicht möglich, den Sirup zur Kristallisation zu bringen. Nach 14-tägigem Stehen an der Luft ist der Kolbeninhalt erstarrt. Durch Behandeln mit Natriumbicarbonatlösung und nachfolgendes Ansäuern mit Salzsäure kann 1,7 g Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden. Fp.: 209°.

Kondensation der α -Dibromacetamino- β -brom-m-chlorzimtsäure
zu 2-Dibromacetimino-3-brom-5- und 7-chlor-hydrindon-(1)

6,0 g α -Dibromacetamino- β -brom-m-chlorzimtsäure werden in 50 ccm konzentrierter Schwefelsäure eingetragen und 20 Min. lang im Wasserbad bei einer Temperatur von 80° gehalten. Die entstandene dunkelrote Lösung wird noch warm unter Umrühren in 500 g Eiswasser eingegossen. Dabei fällt ein dichter flockiger, orangegelber Niederschlag aus, der abgesaugt und so lange mit Wasser ausgewaschen wird, bis das Waschwasser nicht mehr sauer reagiert. Das Reaktionsprodukt wird bei 100° getrocknet und kann aus Eisessig umkristallisiert werden.

Ausbeute: 5,1 g = 88 % der Theorie

Fp.: 206° (Zers.)

Das Gemisch der beiden isomeren 2-Dibromacetimino-3-brom-5- und 7-chlor-hydrindone-(1) kristallisiert in orangegelben Nadelchen. Das mikroskopische Bild zeigt gekrümmte, unregelmäßige Kristallformen. In verdünnter Natronlauge löst sich die Substanz mit blutroter Färbung. Sie ist leicht löslich in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, schwerlöslich in Petroläther, fast unlöslich in Wasser.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₅ O₂ N Cl Br₃

Mol.-Gew.: 458,37

	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	28,82	28,40	4,101	4,27 mg CO ₂
H	1,10	1,31	4,101	0,48 mg H ₂ O
N	3,06	3,21	5,535	0,158 ccm N ₂ 26,5°/750,5mm
Cl	7,74	7,49	13,40	1,45
Br	52,30	52,60	13,40	4,53 ccm n/50 AgNO ₃

Kondensation der α -Dibromacetamino- β -brom-p-chlorzimtsäure

zum Azlacton

a) Kondensation in konzentrierter Schwefelsäure

3 g α -Dibromacetamino- β -brom-p-chlorzimtsäure werden mit 30 ccm konzentrierter Schwefelsäure auf dem Wasserbad 20 Minuten bei einer Temperatur von 80-85° gehalten. Die Lösung färbt sich erst gelb, dann dunkel grünlichbraun. Danach gießt man das Reaktionsprodukt in 300 ccm Eiswasser ein, wobei ein gelber, flockiger Niederschlag ausfällt. Dieser wird abgesaugt und bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers ausgewaschen. Darauf löst man die nicht umgesetzte Säure mit Natriumbicarbonatlösung heraus und kristallisiert den Rückstand aus Essigsäureanhydrid um. Neben braungelben derben Kristallen entstehen spurenweise orangegefärbte dünne Nadeln. Durch Umschwenken der Mutterlauge lassen sie sich von den aus dem Azlacton bestehenden derben Kristallen durch Dekantieren abtrennen. Als Dekantierungsrückstand hinterbleibt das fast reine Azlacton, das bei nochmaligem Umkristallisieren bei 159° schmilzt. (Anm.)

b) Kondensation in Essigsäureanhydrid

3 g α -Dibromacetamino- β -brom-p-chlorzimtsäure werden mit 20 ccm Acetanhydrid eine Stunde unter Rückfluß gekocht. Darauf zieht man das Kondensationsmittel im Vakuum fast vollständig ab. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit wenig Essigsäureanhydrid nachgewaschen. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

Ausbeute: 2,7 g = 91% der Theorie

Fp.: 159°

Die bräunlichgelben, groben Kristalle des Azlactons der α -Dibromacetamino- β -brom-p-chlorzimtsäure werden leicht gelöst von Aceton und Chloroform, weniger leicht von Acetanhydrid und Benzol. Sie ergeben mit dem durch Kondensation mit Schwefelsäure erhaltenen Produkt keine Depression. Durch Kochen mit Eisessig hydrolysiert das Azlacton wieder zur freien Säure.

Analysenergebnis:

$C_{11} H_5 N Cl Br_3$

Mol.-Gew.: 458,37

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	28,82	28,82	4,412	4,66 mg CO_2
H	1,10	1,30	4,412	0,63 mg H_2O

Anmerkung: Die feinen orangegelben Nadeln (ca. 5 mg) schmelzen bei 214° (Zers.). Sie lösen sich in verdünntem Alkali mit blutroter Farbe.

Wiederholungen des Kondensationsversuches mit Schwefelsäure bei höherer Temperatur verschlechterten das Ergebnis durch weitgehende Zersetzungerscheinungen. Eine Erhöhung des Anteils an Indon wurde nicht erzielt.

Oxydativer Abbau des Gemisches von

2-Dibromacetimino-3-brom-5-chlor-hydrindon-(1)

und 2-Dibromacetimino-3-brom-7-chlor-hydrindon-(1)

In eine Lösung von 3,6 g Kaliumpermanganat und 4,6 g Kaliumcarbonat in 60 ccm Wasser werden 3 g des durch Kondensation aus α -Dibromacetamino- β -brom-m-chlorzimtsäure erhaltenen Hydrindongemisches eingetragen. Diese Suspension wird nun unter Rückfluß so lange gekocht, bis die wäßrige Lösung entfärbt ist (ca. 1 1/2 Std.). Nach dem Abfiltrieren des ausgeschiedenen Braunsteins wird die Lösung mit verdünnter Salzsäure angesäuert und auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft. Den Rückstand zieht man mit Äther aus. Die ätherische Lösung trocknet man über Chlorcalcium. Nach dem Eindampfen des Äthers bleibt eine farblose, feste Substanz vom Schmelzpunkt 138 - 141° zurück, die gut in Wasser, Äther und Alkohol löslich ist. Durch Aufnehmen in Äther und vorsichtiges Überschichten mit Petroläther werden Kristalle erhalten, die sich jedoch im Mikroskop als nicht einheitlich erweisen. Neben feinen Nadeln kann man derbe Prismen beobachten.

Die Analyse dieses Kristallgemisches jedoch ergibt die richtigen Werte für die Monochlorphtalsäure.

Analysenergebnis:

C₈ H₅ O₄ Cl

Mol.-Gew.: 200,58

	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	47,90	47,61	4,118	7,30 mgCO ₂
H	2,51	2,83	4,118	1,06 mgH ₂ O
Cl	17,69	17,42	6,551	1,61 ccm n/50 AgNO ₃

Azlacton der α -Tribromacetamino-m-chlor-zimtsäure

10 g (0,0452 Mol) Azlacton der α -Acetamino-m-chlorzimtsäure werden in einem Quarzkolben in 15 ccm Acetanhydrid bei 70° gelöst. Unter Bestrahlung mit U.-V.Licht werden in diese Lösung 7,1 ccm (0,142 Mol) Brom so gegeben, daß die Temperatur 75° nicht überschreitet. Die Bromierung geht unter starker Bromwasserstoffentwicklung vor sich. Die Lösung färbt sich gegen Schluß durch den geringen Bromüberschuß rot. Das Reaktionsgemisch läßt man unter Feuchtigkeitsausschluß über Nacht stehen. Der entstandene Niederschlag wird am nächsten Tag abgesaugt, mit wenig Acetanhydrid und Eisessig gewaschen und aus Acetanhydrid umkristallisiert.

Ausbeute: 12,2 g = 59 % der Theorie

Ep.: 137°

Das Azlacton der α -Tribromacetamino-m-chlorzimtsäure ist gut löslich in Aceton und Chloroform, weniger gut in Benzol und Acetanhydrid. Die Verbindung kristallisiert in gelblichbraunen, glänzenden Prismen.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₅ N Cl Br₃

Mol.-Gew.: 458,37

	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	28,82	29,20	4,000	4,28 mg CO ₂
H	1,10	1,12	4,000	0,40 mg H ₂ O
N	3,06	3,20	5,486	0,152 ccm N ₂ 25,5°/768mm
Cl	7,74	8,04	29,76	3,37
Br	52,30	51,92	29,76	9,67 ccm n/50 AgNO ₃

α -Tribromacetamino-m-chlor-zimtsäure

10,0 g (0,0218 Mol) Azlacton der α -Tribromacetamino-m-chlor-zimtsäure werden in 60 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst. Die siedende Lösung wird allmählich mit 60 ccm Wasser versetzt. Nach 20 Minuten läßt man erkalten und 3 Stunden stehen. In dieser Zeit kristallisiert ein Niederschlag aus, der abgesaugt, mit etwas Eisessig und Wasser gewaschen wird. Man kristallisiert ihn aus Eisessig um.

Ausbeute: 7,5 g = 53,5 % der Theorie

Fp.: 222° (Zers.)

Die α -Tribromacetamino-m-chlorzimtsäure kristallisiert in langen, feinen Nadeln. Sie ist leicht löslich in Aceton, etwas schwerer in Benzol und Eisessig; schwer löslich ist sie in Äther und Chloroform, unlöslich in Wasser und Petroläther. Die Verbindung gibt starke Isonitrilreaktion.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₇ O₃ N Cl Br₃

Mol.-Gew.: 476,39

	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	27,73	28,06	4,552	4,68 mg CO ₂
H	1,48	1,12	4,552	0,47 mg H ₂ O
N	2,94	3,26	5,088	0,146 ccm N ₂ 27°/759 mm
Cl	7,44	7,38	28,05	2,92
Br	50,33	50,89	28,05	8,93 ccm n/50 AgNO ₃

Kondensation der α -Tribromacetamino-m-chlorzimtsäure
zu 2-Tribromacetimino-5- und 7-chlor-hydrindon-(1)

8,0 g (0,0168 Mol) α -Tribromacetamino-m-chlorzimtsäure werden bei Zimmertemperatur in 70 ccm 20 %igem Oleum gelöst. Dieses Gemisch wird 5 Tage gut verschlossen stehen gelassen. Die Lösung färbt sich langsam rotbraun, Nach dieser Zeit wird das Reaktionsgemisch unter Rühren in ca. 800 g Eiswasser eingegossen, wobei ein orangegelber Niederschlag ausfällt. Dieser wird abgesaugt und bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers ausgewaschen. Aus diesem Rohprodukt werden nun mit Natriumbicarbonatlösung 2,8 g der unveränderten Säure herausgelöst. Der Rest wird wieder gut mit Wasser ausgewaschen und aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 3,2 g = 41,6 % der Theorie Fp.: 208° (Zers.)

Das Gemisch des 2-Tribromacetimino-5-chlorhydrindons-(1) und 2-Tribromacetimino-7-chlor-hydrindons-(1) kristallisiert in orangegelben Nadelchen. Es ist löslich in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln. Schwerlöslich ist es in Äther, unlöslich in Petroläther und Wasser.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₅ O₂ N Cl Br₃ Mol.-Gew.: 458,37

	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	28,82	29,09	4,925	5,25 mg CO ₂
H	1,10	1,05	4,925	0,46 mg H ₂ O
N	3,06	2,67	5,949	0,140 ccm N ₂ 21,5°/745 mm

α -Tribromacetamino-p-chlor-zimtsäure

9,0 g (0,0404 Mol) Azlacton der α -Acetamino-p-chlorzimtsäure werden in 50 ccm Essigsäureanhydrid unter Erwärmen gelöst. Unter Bestrahlung mit U.V.-Licht werden in diese Lösung 7 ccm Brom portionsweise so zugegeben, daß die Temperatur 75° nicht überschreitet. Man läßt die Lösung erkalten und setzt 200 ccm Wasser zu. Den entstandenen Niederschlag saugt man ab und wäscht ihn mit Wasser aus. Unter Zusatz von Aktivkohle wird das Rohprodukt aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 17,0 g = 87,7 % d. Th. Fp.: 213° (Zers.)

Die α -Tribromacetamino-p-chlorzimtsäure kristallisiert in farblosen Nadelchen und ist leicht löslich in Aceton. Etwas schwerer löst sie sich in Eisessig und Benzol, schwerlöslich ist sie in Äther, unlöslich in Wasser und Petroläther. Sie gibt starke Isonitrilreaktion.

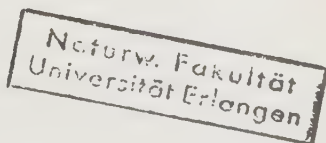
Analysenergebnis:

$C_{11} H_7 O_3 N Cl Br_3$

Mol.-Gew.: 476,39

	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	27,73	27,58	4,552	4,60 mg CO_2
H	1,48	1,52	4,552	0,62 mg H_2O
N	2,94	2,98	4,580	0,119 ccm N_2 $22^{\circ}/754$ mm
Cl	7,44	7,38	19,70	2,05 ccm n/50 $AgNO_3$
Br	50,33	49,75	19,70	6,14 ccm n/50 $AgNO_3$

Anm.: Aus der Reaktionslösung kristallisiert beim Abkühlen zuerst das Azlacton der α -Tribromacetamino-p-chlorzimtsäure aus. Dieses ist jedoch gegen hydrolytische Einflüsse sehr empfindlich, so daß es beim Behandeln mit Wasser und Umkristallisieren aus Eisessig vollständig zur Säure aufgespalten wird



α -Acetamino-m-chlor-zimtsäure-methylester

10 g (0,0045 Mol) Azlacton der α -Acetamino-m-chlor-zimtsäure werden in 60 ccm Methanol suspendiert. Nach Zugabe einer Lösung von 2 g Ätznatron in 40 ccm Methanol wird 5 Minuten unter Rückfluß gekocht, wobei das Azlacton in Lösung geht. Danach gießt man das Reaktionsgemisch unter Rühren in 500 g Eiswasser und läßt das Ganze 2 Stunden stehen. Das ausgefallene Rohprodukt wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Zum Umkristallisieren verwendet man Benzol.

Ausbeute: 7,5 g = 53,5 % der Theorie Fp.: 117°

Der α -Acetamino-m-chlor-zimtsäure-methylester kristallisiert in farblosen Nadeln. Er ist außer in Wasser und Petroläther in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich.

Analysenergebnis:

C₁₂ H₁₂ O₃ N Cl

Mol.-Gew.: 253,68

	Ber.(%)	Gef(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	56,82	57,21	4,393	9,21 mg CO ₂
H	4,76	4,97	4,393	1,91 mg H ₂ O
N	5,52	5,21	5,458	0,250 ccm N ₂ 27°/760 mm
Cl	13,89	13,80	21,33	4,15 ccm AgNO ₃

Naturw. Fakultät
Universität Erlangen

α -Acetamino- β -brom-m-chlor-zimtsäure-methylester

2,5 g (0,01 Mol) α -Acetamino-m-chlor-zimtsäure-methylester werden in 15 ccm Chloroform unter Erwärmen auf 35° gelöst. Nach Zugabe von 0,5 ccm (0,01 Mol) Brom wird die Lösung 1 Stunde unter Rückfluß gekocht, wobei Bromwasserstoff entweicht. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum vollständig abdestilliert. Den Rückstand kristallisiert man aus Isopropanol um.

Ausbeute: 2,3 g = 70,2 % der Theorie Fp.: 169°

Der α -Acetamino- β -brom-m-chlor-zimtsäure-methylester kristallisiert in farblosen, glänzenden Nadeln. Er ist außer in Petroläther und Wasser in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich.

Analysenergebnis:

C₁₂ H₁₁ O₃ N Cl Br

Mol.-Gew.: 332,59

	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	43,37	43,34	4,792	7,61 mg CO ₂
H	3,34	3,34	4,792	1,43 mg H ₂ O
N	4,21	3,99	5,123	0,180 ccm N ₂ 26°/756 mm
Cl	10,67	10,58	30,69	4,55 ccm n/50 AgNO ₃
Br	24,05	23,69	30,69	4,58 ccm n/50 AgNO ₃

α -Acetamino- β -brom-m-chlor-zimtsäure

1,5 g (0,0045 Mol) α -Acetamino- β -brom-m-chlor-zimtsäure-ester werden in 15 ccm n/2-Natronlauge gelöst und unter Rückfluß 20 Minuten gekocht. Die Lösung wird filtriert und nach Erkalten mit Salzsäure angesäuert. Der hierbei erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und aus Eisessig/Wasser (1:4) umkristallisiert.

Ausbeute: 0,8 g = 55,7 % der Theorie Fp.: 186° (Zers.)

Die α -Acetamino- β -brom-m-chlorzimtsäure kristallisiert in farblosen Nadelchen und ist leicht löslich in Aceton und Methanol, etwas schwerer in Benzol, Chloroform und Eisessig. Schwerlöslich ist die Verbindung in Äther und Petroläther, unlöslich in Wasser.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₉ O₃ N Cl Br

Mol.-Gew.: 318, 57

	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	41,47	41,66	4,101	6,26 mg CO ₂
H	2,85	2,78	4,101	1,02 mg H ₂ O

2-Bromacetamino-3-oxo-hydrindon-(1) bzw.

2-Bromacetamino-3-oxy-indon-(1)

2,6 g (0,0073 Mol) 2-Bromacetimino-3-brom-hydrindon-(1) werden in einer Lösung von 90 ccm Methanol und 30 ccm Wasser suspendiert. Dazu wird eine Lösung von 1,4 g (0,015 Mol) Anilin in 5 ccm Methanol gegeben. Die Suspension wird nun gut geschüttelt. Nach etwa 15 Minuten hat sich alles unter Rotfärbung gelöst. Das Reaktionsprodukt kristallisiert in rötlichen Nadelchen aus. Man läßt noch 3 Stunden unter Kühlung stehen. Danach wird der Niederschlag abgesaugt und mit wäßrigem Methanol gewaschen. Als Rohprodukt erhält man ein Gemisch, das sich aus den farblosen Nadeln des 2-Bromacetamino-3-oxo-hydrindons-(1) und den tiefroten, rhombischen Kristallen des 2-Bromacetamino-3-oxy-indons-(1) zusammensetzt. Zur Reindarstellung der farblosen Verbindung kristallisiert man das Rohprodukt aus einem Gemisch von Methanol und konzentrierter Salzsäure (1:2) um.

Ausbeute: 1,4 g = 65,8 % der Theorie Fp.: 194° (Zers.)

Das 2-Bromacetamino-3-oxo-hydrindon-(1) kristallisiert in farblosen Nadeln und ist außer in Petroläther und Wasser in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich.

Analysenergebnis:

C ₁₁ H ₈ O ₃ N Br					Mol.-Gew.: 282,10
	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.	
C	46,83	46,87	4,210	7,23 mg CO ₂	
H	2,68	2,95	4,210		
N	4,97	4,88	4,453	0,189 ccm N ₂ 22°/755,5mm	
Br	28,33	28,02	28,69	5,03 n/50 AgNO ₃	

Zur Reindarstellung der roten Verbindung kristallisiert man das Rohprodukt zunächst aus Isopropanol um und sublimiert anschließend im Hochvakuum (0,02 mm Hg). Bei Temperaturen unter 140° sublimiert nur die rote Substanz.

Ausbeute: 0,82 g = 38,5 % der Theorie

Das 2-Bromacetamino-3-oxy-indon-(1) ist löslich in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln außer Wasser und Petroläther. Es lagert sich beim Erhitzen auf 142° in das farblose Isomere um.

Analysenergebnis:

$C_{11} H_8 O_3 N Br$

Mol.-Gew.: 282,10

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	46,83	47,25	4,274	7,40 mg CO_2
H	2,86	2,85	4,274	1,90 mg H_2O
N	4,97	5,16	4,853	0,222 ccm N_2 27/753 mm
Br	28,33	28,56	4,853	2,69 ccm n/50 $AgNO_3$

N-Trichloracetyl-d,l-β-phenylserin

10,0 g d,l-β-phenylserin und 30 g Trichloressigsäureäthylester werden mit 100 ccm Äthanol 16 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Danach wird von ungelöstem Phenylserin (4 g) abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Den zurückbleibenden Sirup nimmt man in Bicarbonatlösung auf und filtriert von Ungelöstem ab. Beim Ansäuern mit verdünnter Salzsäure erhält man wieder einen Sirup, der in Äther aufgenommen wird. Die ätherische Lösung wird mit Wasser ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers im Vakuum gibt man den sirupösen Rückstand in den Vakuumexsikkator, in dem er nach 3-tägigem Stehen langsam kristallisiert. Man digeriert mit wenig Benzol, filtriert ab und kristallisiert den Rückstand aus Benzol um.

Ausbeute: 0,5 g = 2,79 % d. Th. Fp.: 112 - 113°

Das N-Trichloracetyl-d,l-β-phenylserin kristallisiert in farblosen Nadeln. Es ist gut löslich in Äther und Wasser, etwas weniger gut in Benzol und Eisessig. Unlöslich ist die Verbindung in Petroläther.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₁₀ O₄ N Cl₃

Mol.-Gew.: 326,58

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	40,44	40,63	4,630	6,90 mg CO ₂
H	3,10	3,17	4,630	1,31 mg H ₂ O
N	4,29	4,09	4,707	0,171 ccm N ₂ 28°/754 mm
Cl	32,58	32,39	25,30	12,55 ccm n/50 AgNO ₃

2-Trichlormethyl-4-carboäthoxy-5-phenyl-oxazolin

6,0 g d,l- β -Phenylserinäthylester werden in 30 ccm Pyridin gelöst. Unter Eiskühlung läßt man zu dieser Lösung 5,2 g Trichloracetylchlorid langsam zutropfen, wobei das Pyridin-Säurechlorid-Additionsprodukt ausfällt. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wird auf dem Wasserbad unter Umschütteln 3 Stunden bei einer Temperatur von 80° gehalten. Danach destilliert man das Pyridin im Vakuum bis fast zur Trockene ab. Den halbkristallinen Rückstand nimmt man in Äther auf, die ätherische Lösung wird mit verdünnter Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers im Vakuum hinterbleibt ein brauner Sirup, der nach Anreiben mit dem Glasstab vollständig fest wird. Das Rohprodukt kristallisiert man aus Äther um.

Ausbeute: 0,6 g = 5,61 % d. Th. Fp.: 110°

Das 2-Trichlormethyl-4-carboäthoxy-5-phenyl-oxazolin kristallisiert in langen, farblosen Täfelchen und ist außer in Wasser und Petroläther in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln gut löslich.

Analysenergebnis:

C₁₃ H₁₂ O₃ N Cl₃

Mol.-Gew.: 320,60

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	46,39	46,42	4,556	7,75 mg CO ₂
H	3,59	3,83	4,556	1,56 mg H ₂ O
N	4,17	3,91	4,602	0,161 ccm N ₂ 26°/745 mm
Cl	31,66	31,38	23,12	10,23 ccm n/50 AgNO ₃

2-Dibromacetamino-3-oxo-hydrindon-(1) bzw.

2-Dibromacetamino-3-oxy-indon-(1)

2,1 g (0,002 Mol) 2-Dibromacetimino-3-brom-hydrindon-(1) werden in 130 ccm Methanol und 40 ccm Wasser suspendiert. Dazu werden 0,9 g (0,001 Mol) Anilin in 4 ccm Methanol gegeben. Man schüttelt, bis sich das Ausgangsmaterial gelöst hat und die Kristallisation beginnt (ca. 20 Min.). Man läßt das Reaktionsgemisch 3 Stunden unter Kühlung stehen. Das rötliche Rohprodukt wird abgesaugt und mit verdünntem Methanol gewaschen. Der Niederschlag besteht aus einem Gemisch von zwei isomeren Verbindungen, die sich ineinander umwandeln lassen. In reiner Form sind es farblose Nadeln - das 2-Dibromacetamino-3-oxo-hydrindon-(1) - und tiefrote derbe Kristalle - das 2-Dibromacetamino-3-oxy-indon-(1).

Zur Darstellung der farblosen Substanz wird das Rohprodukt aus einem Gemisch von Methanol und konzentrierter Salzsäure (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 1,4 g = 78,4 % der Theorie Fp.: 227°(Zers.)

Diese Verbindung ist außer in Wasser und Petroläther in fast allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₇ O₃ N Br₂ Mol.-Gew.: 361,01

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	36,59	36,70	4,253	5,72 mg CO ₂
H	1,96	2,32	4,253	0,88 mg H ₂ O
N	3,88	4,16	4,480	0,163 ccm N ₂ 24°/756 mm
Br	44,27	43,99	28,88	7,95 ccm n/50 AgNO ₃

Zur Darstellung der roten Verbindung kristallisiert man das Rohprodukt zweimal aus Methanol um.

Ausbeute: 0,95 g = 53,5 % der Theorie Fp.: 206°(Zers.)

Man kann auch aus der farblosen Verbindung die rote erhalten, indem man mehrere Male aus Methanol umkristallisiert.

2-Dibromacetamino-indon-(1)

8,5 g (0,02 Mol) 2-Dibromacetimino-3-brom-hydrindon-(1) werden in 350 ccm Essigester suspendiert und in Gegenwart von 3 ccm Pyridin und ca. 2 g Raney-Nickel unter Schütteln katalytisch hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgt am Anfang verhältnismäßig schnell, wird aber später immer langsamer. Nachdem 500 ccm Wasserstoff aufgenommen worden sind, wird die Hydrierung abgebrochen. Diese kann bis zu 18 Stunden in Anspruch nehmen. Der Katalysator wird abfiltriert - das Ausgangsmaterial hat sich während der Reaktion vollständig gelöst - und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird zur Entfernung des Pyridins mit verdünnter Salzsäure behandelt, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird zwei- bis dreimal aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,2 g = 18,7 % der Theorie Fp.: 149-150°

Das 2-Dibromacetamino-indon-(1) kristallisiert in dunkelroten Plättchen. Es ist leicht löslich in Aceton, Chloroform und Essigester, weniger leicht in Methanol, Äther und Eisessig. Unlöslich ist es in Wasser und Petroläther.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₇ O₂ N Br₂

Mol.-Gew.: 345,01

	Ber.(%)	Gef.(mg)	Einw.(mg)	Gef.
C	38,29	38,52	4,446	6,27 mg CO ₂
H	2,05	2,24	4,446	0,89 mg H ₂ O
N	4,06	3,75	4,964	0,162 ccm N ₂ 24°/760mm
Br	46,33	45,75	27,27	7,80 ccm n/50 AgNO ₃

Anm.: Nach Zugabe der doppelten Menge Raney-Nickel erhält man unter den selben Bedingungen ein Gemisch von 2-Bromacetamino-indon-(1) und unverändertem Ausgangsmaterial.

2-Dibromacetamino-2,3-dibrom-hydrindon-(1)

1,3 g (0,0038 Mol) 2-Dibromacetamino-indon-(1) werden in 20 ccm Chloroform gelöst. Dazu wird langsam eine Lösung von 0,5 ccm (0,01 Mol) Brom in 4 ccm Chloroform gegeben. Das Chloroform wird dann im Vakuum abdestilliert. Zur vollständigen Entfernung des überschüssigen Broms wird der Rückstand mehrere Male in Chlorform aufgenommen, das im Vakuum wieder abgezogen wird. Zuletzt muß der Rückstand fast farblos sein. Das Rohprodukt wird aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.

Ausbeute: 0,84 g = 44,4 % der Theorie Fp.: 164°

Das 2-Dibromacetamino-2,3-dibrom-hydrindon-(1) kristallisiert in farblosen Nadeln. Es ist löslich in Chloroform, Äther und Benzol. Unlöslich ist es in Petroläther und Wasser.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₇ O₂ N Br₄

Mol.-Gew.: 504,85

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	26,17	26,52	4,363	4,24 mg CO ₂
H	1,39	1,15	4,363	0,45 mg H ₂ O
N	2,78	2,75	4,320	0,105 ccm N ₂ 23°/747 mm
Br	63,33	63,53	30,06	11,95 ccm n/50 AgNO ₃

2-Bromacetamino-2,3-dibrom-hydrindon-(1)

1,2 g (0,0047 Mol) 2-Bromacetamino-indon-(1) werden in 600 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Dazu wird eine Lösung von 0,5 ccm (0,01 Mol) Brom in 4 ccm Tetrachlorkohlenstoff gegeben. Die rote Lösung wird dabei aufgehellt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum auf ein kleines Volumen (etwa 10 ccm) eingeeengt. Das ausgefallene Reaktionsprodukt filtriert man ab und kristallisiert es aus Tetrachlorkohlenstoff um.

Ausbeute: 1,1 g = 57,3 % der Theorie Fp.: 154° (Zers.)

Das 2-Bromacetamino-2,3-dibrom-hydrindon-(1) kristallisiert in farblosen Nadeln. Es ist löslich in reinem Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, schwer löslich in Äther und Benzol.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₈ O₂ N Br₃

Mol.-Gew.: 425,93

	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	31,02	31,23	4,562	5,22 mg CO ₂
H	1,89	1,99	4,562	0,81 mg H ₂ O
N	3,30	2,83	4,378	0,108 ccm N ₂ 22°/754 mm
Br	56,29	55,96	25,36	8,88 ccm n/50 AgNO ₃

Naturw. Fakultät
Universität Erlangen

Umwandlung der 2-Acylamino-2,3-dibrom-hydrindone-(1) in
2-Acylimino-3-brom-hydrindone-(1)

Versetzt man jeweils eine Probe 2-Bromacetamino-2,3-dibrom-hydrindon-(1) und 2-Dibromacetamino-2,3-dibrom-hydrindon-(1) mit etwas Sodalösung oder 10%iger Natronlauge und läßt das Gemisch etwa 30 Min. stehen, so färbt sich die Substanz langsam gelb. Danach filtriert man ab, wäscht mit Wasser aus und kristallisiert aus Eisessig um. Man erhält jeweils orangegelbe Nadelchen.

Im ersten Falle sind sie identisch mit dem 2-Bromacetimino-3-brom-hydrindon-(1) im zweiten Falle mit dem 2-Dibromacetimino-3-brom-hydrindon-(1) wie Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte beweisen.

2-Bromacetamino-2-methoxy-3-brom-hydrindon-(1)

0,9 g 2-Bromacetamino-2,3-dibrom-hydrindon-(1) werden in 6 ccm Methanol unter Erwärmen gelöst und kurz aufgekocht. Die Lösung wird heiß filtriert. Nach Erkalten scheiden sich farblose, glänzende Nadeln ab, die abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 0,45 g = 56,5 % der Theorie Schmelzpunkt: 164° (Zers.)

Die Verbindung ist löslich in Aceton, Benzol, Chloroform, Methanol, schwerlöslich in Äther, unlöslich in Wasser.

Analysenergebnis:

C ₁₂ H ₁₁ O ₃ N Br ₂				Mol.-Gew.: 377,05
	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	38,22	38,30	4,517	6,34 mg CO ₂
H	2,94	3,02	4,517	1,22 mg H ₂ O
N	3,72	3,64	7,451	0,237 ccm N ₂ 25°/760 mm
Br	42,39	42,34	23,02	6,10 ccm n/50 AgNO ₃

2-Bromacetamino-2-äthoxy-3-brom-hydrindon-(1)

0,8 g 2-Bromacetamino-2,3-dibrom-hydrindon-(1) werden in 7 ccm Äthanol unter Erwärmen gelöst und kurz aufgeköcht. Die Lösung wird heiß filtriert. Nach längerem Stehen scheiden sich farblose Nadeln ab, die abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 0,42 g = 58,1 % der Theorie Fp.: 155°(Zers.)

Die Verbindung ist leicht löslich in Chloroform und Aceton, etwas schwerer in Äthanol und Benzol, schwerlöslich in Äther.

Analysenergebnis:

$C_{13} H_{13} O_3 N Br_2$				Mol.-Gew.: 391,08
	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	39,93	39,82	4,372	6,38 mg CO_2
H	3,35	3,35	4,372	1,31 mg H_2O

2-Bromacetamino-2-oxy-3-brom-hydrindon-(1)

0,73 g 2-Bromacetamino-2,3-dibrom-hydrindon-(1) werden in 4 ccm Aceton gelöst und danach mit 6 ccm Wasser versetzt. Die Lösung wird kurz aufgeköcht, heiß filtriert und erkalten gelassen. Nach einiger Zeit kristallisieren farblose, durchscheinende Plättchen aus, die abfiltriert und im Vakuumexsikkator getrocknet werden.

Ausbeute: 0,39 g = 62,6 % der Theorie Fp.: 128°(Zers.)

Die Verbindung ist leicht löslich in Aceton und Chloroform. Etwas schwerer löslich ist sie in Methanol, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff.

Analysenergebnis:

$C_{11} H_9 O_3 N Br_2$				Mol.-Gew.: 363,03
	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	36,39	36,77	4,616	6,22 mg CO_2
H	2,50	2,64	4,616	1,09 mg H_2O
Br	44,03	43,96	15,16	4,17 n/50 $AgNO_3$

Azlacton der α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure (Fp. 169°)

10 g (0,0236 Mol) Azlacton der α -Dibromacetamino- β -brom - zimtsäure werden in einem Quarzkolben in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff unter Erwärmen gelöst. Unter Bestrahlung mit U.V.-Licht werden bei Siedehitze portionsweise 1,3 ccm (0,0381 Mol) Brom in 5 ccm Tetrachlorkohlenstoff dazugegeben. Bei der Reaktion tritt eine heftige Bromwasserstoffentwicklung auf. Zur Zugabe der gesamten Brommenge benötigt man etwa 20 Minuten. Man läßt unter Feuchtigkeitsausschluß über Nacht stehen und saugt am nächsten Tag den entstandenen Niederschlag ab. Das Filtrat wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird ebenso wie das Erstkristallisat aus einem Gemisch von Eisessig und Acetanhydrid (2:1) mehrmals umkristallisiert.

Ausbeute: 2,5 g = 20,1 % der Theorie Fp.: 169°

Das Azlacton der α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure (Fp. 169°) kristallisiert in gelben, derben Kristallen. Es löst sich leicht Chloroform und Aceton, mäßig in Eisessig und Methanol. Unlöslich ist es in Wasser, Äther und Petroläther.

Analysenergebnis:

$C_{11} H_5 O_2 N Br_4$					Mol.-Gew.: 502,82
	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.	
C	26,27	26,46	4,538	4,40 mg CO_2	
H	1,00	1,13	4,538	0,46 mg H_2O	
N	2,79	3,00	5,763	0,156 ccm N_2 29/744,5mm	
Br	63,57	63,83	29,59	11,82 ccm n/50 $AgNO_3$	

Anmerkung: Bei einigen Versuchen wurde unter den selben Bedingungen das schon von G. Markert¹⁴⁾ gefundene Azlacton der α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure vom Schmelzpunkt 141° isoliert. Beide Verbindungen wurden auch nebeneinander in dem selben Ansatz erhalten. Es handelt sich hierbei um Cis-Trans-Isomere,

α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure (Fp. 215°)

4,0 g Azlacton der α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure (F. 169°) werden unter Erwärmen in 10 ccm Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 4 g Natriumacetat kocht man unter Rückfluß und gibt portionsweise 10 ccm Wasser zu. Das Reaktionsgemisch färbt sich dabei erst dunkelgrün dann hellgelb. Nach 10 Min. ist die Umsetzung beendet. Man läßt über Nacht stehen und filtriert dann den Niederschlag ab. Dieser wird aus einem Gemisch von Eisessig - Wasser (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 2,8 g = 66,8 % der Theorie Fp.: 215° (Zers.)

Die α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure (Fp. 215°) kristallisiert in farblosen Brocken. Sie ist leicht löslich in Aceton und Methanol, mäßig löslich in Benzol, Chloroform und Eisessig, schwer löslich in Äther. Unlöslich ist die Verbindung in Wasser und Petroläther.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₇ O₃ N Br₄

Mol.-Gew.: 520,84

	Ber. (%)	Gef. (%)	Einw. (mg)	Gef.
C	25,37	25,50	4,527	4,23 mg CO ₂
H	1,36	1,41	4,527	0,57 mg H ₂ O
N	2,69	2,72	5,151	0,127 ccm N ₂ 29°/744,5 mm
Br	61,36	61,14	28,15	11,82 ccm n/50 AgNO ₃

α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure (Fp.191°)

9,0 g Azlacton der α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure und 9 g Natriumacetat werden in 20 ccm Eisessig gelöst und unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dabei erfolgt eine Farbänderung nach dunkelgrün. Portionsweise werden 20 ccm Wasser dazugegeben, wobei die Lösung hellgelb wird. Nach 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit Salzsäure angesäuert. Es fällt ein Niederschlag aus, der nach 2 Stunden abfiltriert und aus Eisessig umkristallisiert wird. Die α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure (Fp.191°) erhält man dabei in farblosen Nadeln.

Ausbeute: 6,1 g = 65,4 % der Theorie Fp.: 191° (Zers.)

Diese Verbindung ist in Eisessig etwas schwerer löslich als die isomere Säure (Fp.215°). Außerdem ist sie löslich in Äther, Chloroform, Benzol, Methanol; unlöslich ist sie in Wasser und Petroläther.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₇ O₃ N Br₄

Mol.-Gew.: 520,84

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	25,37	25,64	4,471	4,20 mg CO ₂
H	1,36	1,43	4,471	0,57 mg H ₂ O
N	2,69	2,45	4,412	0,658 ccm N ₂ 26°/758 mm
Br	61,36	61,39	21,50	8,26 ccm n/50 AgNO ₃

2-Tribromacetimino-3-brom-hydrindon-(1)

8,0 g α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure (Fp.215) werden in 70 ccm konzentrierter Schwefelsäure gelöst. In einem Wasserbad von 70 - 75° wird die Lösung 20 Minuten lang erwärmt. Das rotbraune Reaktionsgemisch wird danach unter Rühren in 700 g Eiswasser gegossen, wobei ein orangegelber Niederschlag ausfällt, der gut abgesaugt wird. Dieses stark wasserhaltige Rohprodukt kann man so nicht umkristallisieren. Es wird getrocknet, indem man es kurze Zeit im Trockenschrank auf 90° erhitzt. Dabei sintert es zu einer gelben, klebrigen Masse zusammen, die von einer wäßrigen Schicht bedeckt ist. Diese wird abgegossen und der Rest im Vakuumexsikkator getrocknet. Das fest gewordene Produkt wird gepulvert und kann nun aus Eisessig umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1,8 g = 23,3 % der Theorie Fp.: 127°

Das 2-Tribromacetimino-3-brom-hydrindon kristallisiert in orangeroten Nadeln. Es ist leicht löslich in Chloroform und Aceton, etwas schwerer in Eisessig und Methanol; schwerlöslich ist die Verbindung in Äther, unlöslich in Wasser und Petroläther.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₅ O₂ N Br₄

Mol.-Gew.: 502,82

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	26,27	26,54	4,308	4,19 mg CO ₂
H	1,00	1,17	4,308	0,45 mg H ₂ O
N	2,79	2,61	6,183	0,146 ccm N ₂ 29°/744,5 mm
Br	63,57	63,47	24,80	9,85 ccm n/50 AgNO ₃

Wenn man das Rohprodukt statt aus Eisessig aus Methanol umkristallisiert, so erhält man orange-gelbe, glänzende Würfelchen, die nach längerem Stehen an der Luft rot werden und ihren Glanz verlieren. Der Schmelzpunkt beträgt 124°. Wie die Analyse zeigt, handelt es sich hierbei um das 2-Tribromacetimino-3-brom-hydrindon-(1) mit einem Mol Kristallmethanol.

Analysenergebnis:

C ₁₁ H ₅ O ₂ N Br ₄ CH ₃ OH					Mol.-Gew.: 534,86
	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.	
C	26,91	26,78	4,494	4,41 mg CO ₂	
H	1,69	1,42	4,494	0,57 mg H ₂ O	
N	2,62	2,61	6,183	0,146 ccm N ₂ 29°/744,5mm	
Br	59,81	60,13	31,74	11,59 ccm n/50 AgNO ₃	

Anmerkung:

Die Darstellung des 2-Tribromacetimino-3-brom-hydrindon-(1) kann ebenso mit der α-Tribromacetamino-β-bromzimtsäure vom Schmelzpunkt 191° geschehen. Auch die Azlactone der beiden isomeren α-Tribromacetamino-β-brom-zimtsäuren lagern sich mit konzentrierter Schwefelsäure zum gleichen Hydrindon um. Die Umsetzung wie die Aufarbeitung ist völlig analog der obigen Vorschrift. Auch die Ausbeuten sind in allen Fällen fast gleich.

2-Tribromacetimino-hydrindon-(1)

0,5 g 2-Tribromacetimino-3-brom-hydrindon-(1) werden in 15 ccm Essigester gelöst und in Gegenwart von etwa 0,5 g Raney-Nickel unter Schütteln hydriert. Nach Aufnahme von 25 ccm Wasserstoff wird die Hydrierung abgebrochen, die Lösung vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Eisessig um.

Ausbeute: 0,13 g = 31,5 % der Theorie Fp.: 214°(Zers.)

Das 2-Tribromacetimino-hydrindon-(1) kristallisiert in orangegelben Nadelchen. Es ist leicht löslich in Aceton und Chloroform, weniger leicht in Methanol und Eisessig, schwerlöslich in Äther und unlöslich in Wasser und Petrol-äther.

Analysenergebnis:

C₁₁ H₆ O₂ N Br₃

Mol.-Gew.: 423,92

	Ber.(%)	Gef.(%)	Einw.(mg)	Gef.
C	31,15	31,43	4,533	5,14 mg CO ₂
H	1,43	1,60	4,533	0,65 mg H ₂ O
N	3,30	3,20	5,938	0,168 ccm N ₂ 26°/752 mm

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die unter Einwirkung von Schwefelsäure erfolgende cyclische Dehydratisierung geeigneter α -Acylaminozimtsäuren zu Indonen verläuft, soweit am Stickstoff ein freies Wasserstoffatom vorhanden ist, über entsprechende Azlactone als Zwischenstufe, die sich erst secundär in Indone umlagern. Metaständiges Halogen in α -Acylaminozimtsäuren fördert die Indonbildung, während sie von Halogen in ortho- bzw. para-Stellung gehemmt wird. Halogen im Phenylkern der α -Acetylaminozimtsäuren aktiviert die 2-ständigen Methylgruppen in den sich von diesen Säuren ableitenden Oxazolonen (Azlactonen) so stark, daß bei der Bromierung in Acetanhydrid sehr leicht alle drei Wasserstoffatome durch Brom ersetzt werden, während bei Abwesenheit von Halogen im Phenylkern nur zwei Wasserstoffatome der Methylgruppe substituiert werden. Die aktivierende Wirkung von Halogen im Phenylkern auf die Methylgruppe in den 2-Methyl-4-benzal-oxazolonen ist nicht stellungsspezifisch, da sowohl m- als auch p-ständiges Halogen zur Perhalogenierung der Methylgruppe führt.

Von allen bisher bekannten, in β -Stellung nicht durch Halogen substituierten α -Acylaminozimtsäuren ist nur die α -Tribromacetamino-m-chlor-zimtsäure zum entsprechenden Indonderivat kondensierbar. Die Frage, ob auch bei Aus-

schluß des fördernden Einflusses m-ständigen Chlors die Trihalogenacetylgruppe allein zur Indonbildung befähigt, läßt sich nicht entscheiden, da die Synthese einer α -Trihalogenacetamino-zimtsäuren entsprechend den Mißerfolgen anderer Autoren auch in dieser Arbeit nicht gelungen ist.

Bei der Hydrierung des 2-Dibromacetamino-3-brom-indons-(1) werden nicht wie bisher angenommen primär Bromatome der Acetylgruppe durch Wasserstoff ersetzt, sondern zunächst das 3-ständige Bromatom. Die roten Reduktionsprodukte besitzen, wie einwandfrei bewiesen wird, die Struktur des 2-Dibromacetamino-indons-(1) bzw. 2-Bromacetamino-indons-(1). Das 3-ständige Halogen ist in den 2-Acylamino-3-brom-indonen-(1) außer gegen Wasserstoff auch (unter der Einwirkung von Anilin) durch die Hydroxylgruppe ersetzbar, wobei desmotrope Gemische von roten 2-Acylamino-3-oxy-indonen-(1) und farblosen 2-Acylamino-3-oxo-hydrindonen-(1) entstehen, die leicht trennbar und leicht ineinander überführbar sind.

Die Tatsache, daß alle vermeintlichen 2-Acylamino-3-halogen-indone-(1) im Gegensatz zu analogen roten 2-Acylamino-indonen-(1) gelb gefärbt sind, läßt sich dadurch erklären, daß in ihnen die tautomeren 2-Acylimino-3-halogenhydrindone-(1), also Derivate des gelben 1,2-Diketohydrindens, vorliegen, die im alkalischen Milieu unter Enolisierung der Acylgruppe reversibel in die roten Indonformen umgewandelt werden. Unabhängig von 3-stärke Halogen gibt auch

die 2-ständige Trihalogenacetaminogruppe zur Gelbfärbung solcher Verbindungen Veranlassung, nicht dagegen die Di-halogen- bzw. Monohalogenacetaminogruppe. Das gelbe 2-Tribromacetimino-hydrindon-(1) ist nur über die partielle Reduktion des 2-Tribromacetimino-3-brom-hydrindons-(1) zugänglich. Die für die Darstellung letzterer Verbindung erforderliche α -Tribromacetamino- β -bromzimtsäure wird über die Bromierung des Azlactons der α -Dibromacetamino- β -bromzimtsäure erhalten, wobei sowohl das Azlacton, als auch die aus ihr erhaltene Säure, in zwei Formen (cis-trans Form) entstehen. Alle vier Verbindungen geben mit Schwefelsäure das 2-Tribromacetimino-3-brom-hydrindon-(1).

Die Testung gegen Pilze hat ergeben, daß keine der neuen Verbindungen die Wirksamkeit des schon früher dargestellten 2-Bromacetamino-indons-(1) erreicht.

Literaturzusammenstellung

- 1) Luis F. Fieser und E.B. Hershberg, J.Amer.chem.Soc. 61, 1272 (1939)
- 2) Oechsner, de Coninck, Raynaud, C.R.hebd.Seances Acad. Sci. 136, 817 (1903)
- 3) W.Roser und E.Haselhoff, Liebigs Ann.Chem. 247, 140 (1888)
- 4) S.Schloßberg, Ber.dtsch.chem.Ges. 33, 2426 (1900)
- 5) W.Manthey, Ber.dtsch.chem.Ges. 33, 3085 (1900)
- 6) S.Hilpert, Biochem. Z. 166, 71-78 (1925)
- 7) M.v.Strandtmann, Diss. Erlangen (1955)
- 8) H.Allgöwer, Diss. Erlangen (1953)
- 9) A.Sauter, Diss. Erlangen (1953)
- 10) D.Schaller. Diss. Erlangen (1955)
- 11) Miersch, Ber.dtsch.chem. Ges.25,2112 (1892)
v.Miller, Rohde, Ber.dtsch.chem.Ges. 23, 1893 (1890)
- 12) R.Pfleger und H.Vogt, Chem.Ber. 90, 1467 (1957)
- 13) Th.wagner-Jauregg, Therapeutische Chemie, Verlag Haber
Bern, 1.Aufl. S.34 (1949)
- 14) R.Pfleger und G.Markert, Chem.Ber. 90,1482-88 (1957)
- 15) H.Bergmann und K.Grafe, Z.physiol.Chem. 187, 187 (1930)
- 16) Th.Wieland, G.Ohnacker, W.Ziegler, Chem.Ber. 90, 194 (1957)
- 17) Lantsch und Heinicke, Kolloid Z. 154, 1 (1957)
- 18) F. Weygand und E.Leising, Chem.Ber. 87, 248-56 (1954)
- 19) Buhlmann und Watson, J.chem.Soc. 85, 458 (1898)
- 20) Eibner, Ber.dtsch.chem.Ges. 39, 2203 (1906)
- 21) W.Roser und E.Haselhoff, Liebigs Ann.Chem. 247, 149 (1888)
- 22) Th.Zincke, Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 1271 (1887)
- 23) R.B.Hunter und D.M.Shepherd, Brit.med.B. 11 Nr.1, 56(1958)
- 24) R.Hobel, Pharmaz.Ind. 20, 128 (1958)
- 25) Perkin, Roberts, Robinson, J.chem.Soc. 101, 239 (1912)
- 26) H.E.Carter, J.biol.Chemistry 135, 255-62 (1941)
- 27) F.Ebel und W.Deuschel, Chem.Ber. 89, 2794 (1956)
- 28) F.Kröhnke und H.Leister, Chem.Ber. 91, 1295-1300 (1958)
- 29) E.Schraufstatter, R.Richter und W.Ditscheid, Arch.Derma-
tologie Syphilis 188, 259 (1949)

Lebenslauf

Am 20. Februar 1929 wurde ich, Hans - Joachim Peter, als Sohn des Steuerberaters Hans Peter und seiner Ehefrau Luise geb. Schulze in Coburg geboren. Im Jahre 1935 trat ich in die Volksschule ein, von welcher ich 1939 in die Oberrealschule zu Coburg überwechselte. Die Reifeprüfung im Juli 1949 beendete die durch Kriegsergebnisse oftmals unterbrochene schulische Ausbildung. Im Wintersemester 1949/50 immatrikulierte ich an der Hochschule in Bamberg und begann das Studium der Chemie. Die Diplom-Chemiker-Vorprüfung legte ich am 30. März 1953 ab, der Diplom-Chemiker-Hauptprüfung habe ich mich am 20. April 1955 vor dem staatlich bestellten Prüfungsausschuß unter Vorsitz von Herrn Prof. Dr. W. Noddack unterzogen.

Im Wintersemester 1956/57 immatrikulierte ich an der Universität in Erlangen, wo ich ab Wintersemester 1957/58 als Gasthörer eingeschrieben war. Die vorliegende Arbeit fertigte ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Pfleger an.

Druck: Omnia-Drucke Hans Müller KG., Nürnberg - 1959